

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年2月19日 (19.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/014932 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07H 17/02, A61K 31/7056, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/04, 9/10, 9/12, 19/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010048

(22) 国際出願日: 2003年8月7日 (07.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-232074 2002年8月8日 (08.08.2002) JP  
特願2002-321729 2002年11月5日 (05.11.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 寺西 弘孝 (TERANISHI,Hirotaka) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県

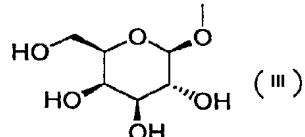
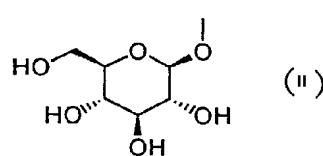
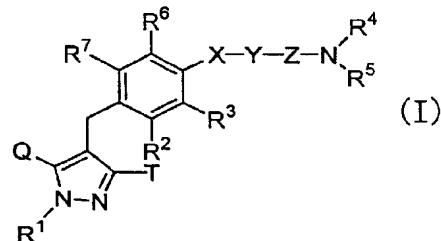
南安曇郡 穂高町大字柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伏見 信彦 (FUSHIMI,Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 米窪 滋 (YONEKUBO,Shigeru) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 清水 和夫 (SHIMIZU,Kazuo) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 柴崎 利英 (SHIBAZAKI,Toshihide) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI,Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字柏原 4365-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

/ 続葉有 /

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, MEDICINAL USE THEREOF, AND INTERMEDIATE FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途及びその製造中間体

(57) Abstract: A pyrazole derivative represented by the general formula (I) (wherein R<sup>1</sup> is II, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; either of Q and T is the group of the formula (II) or the formula (III) and the other is optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; R<sup>2</sup> is H, halogeno, OH, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; X is a single bond, O, or S; Y is a single bond, C<sub>1-6</sub> alkylene, etc.; Z is CO or SO<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> each is H, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; and R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> each is H, halogeno, etc.), a pharmacologically acceptable salt of the derivative, or a prodrug of either. They have excellent human SGLT1 inhibitory activity and are useful as a preventive or therapeutic agent for diseases attributable to hyperglycemia such as diabetes, complications of diabetes, and obesity.

/ 続葉有 /

WO 2004/014932 A1



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

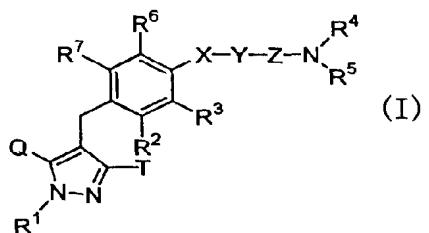
添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドンスノート」を参照。

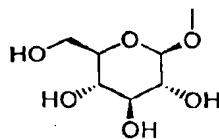
(57) 要約:

本発明は、優れたヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、

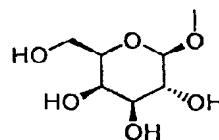
一般式



(式中の R<sup>1</sup> は H、置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基等であり； Q 及び T は一方が式



または式



であり、他方が置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基等であり； R<sup>2</sup> は H、ハロゲン原子、OH、置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基等であり； X は単結合、O 又は S であり； Y は単結合、C<sub>1-6</sub> アルキレン基等であり； Z は CO 又は SO<sub>2</sub> であり； R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は H、置換可 C<sub>1-6</sub> アルキル基等であり； R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は H、ハロゲン原子等である) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途、並びにその製造中間体を提供するものである。

## 明細書

ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途  
及びその製造中間体

5

## 技術分野

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途、並びにその製造中間体に関するものである。

10 さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒトSGLT1活性阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途、並びにその製造中間体に関するものである。

15

## 背景技術

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、充分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（下記文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（下記文献3参照）。

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、特に、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。また、そ

の一つであるアカルボースは、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（下記文献4参照）。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（下記文献5参照）、最近における食事中の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囁きされている。  
5

一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（下記文献6～8参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（下記文献9及び10参照）。

更に、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（下記文献11及び12参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（下記文献13参照）。

それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸におけるSGLT1の増加に起因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒトSGLT1活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

25 文献1：The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986;

文献2：UK Prospective Diabetes Study Group, 「ランセット (Lancet)」,

1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853;

文献3: 富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534-542;

文献4: Jean-Louis Chiasson、外5名, 「ランセット (Lancet)」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077;

文献5: 小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, 第1号, p. 27-31;

文献6: 馬場忠雄、外1名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998年, 第19号, p. 552-554;

文献7: 笠原道弘、外2名, 「最新医学」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p. 84-90;

文献8: 土屋友房、外1名, 「日本臨牀」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p. 2131-2139;

文献9: 金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p. 232-237;

文献10: E.Turk、外4名, 「ネイチャー (Nature)」, 1991年3月, 第350巻, p. 354-356;

文献11: Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 1459-1466;

文献12: J.Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p. 479S;

文献13: J.Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241-G248

## 25 発明の開示

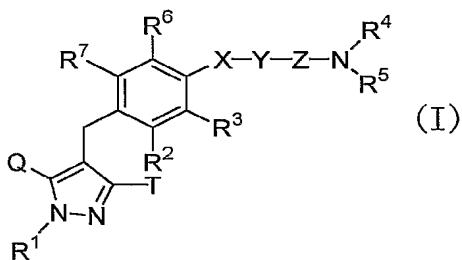
本発明者らは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく銳意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く小腸においてヒトSGLT1阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇

抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する、新規なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを提供するものであり、また、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途、並びにその製造中間体を提供するものである。

即ち、本発明は、

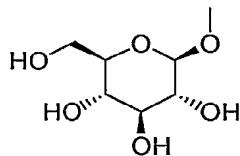
(1) 一般式



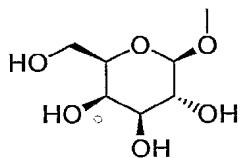
10 [式中、

$R^1$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ヒドロキシ( $C_{2-6}$ アルキル)基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-6}$ アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてよいアリール( $C_{1-6}$ アルキル)基であり；

$Q$ および $T$ はどちらか一方が式



20 または式



で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

5 C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>2-6</sub>アルコキシ)基、または一般式—A—R<sup>8</sup>（式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、—OCH<sub>2</sub>—または—CH<sub>2</sub>O—であり、R<sup>8</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である）で表される基であり；

10 Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり（但し、単結合の場合、Xは単結合である）；

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

20 R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し；

25 R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロ

ゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

置換基群（i）は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファ

ミド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキ

5 ル）スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、

一般式—CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>（式中のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一でも異なっていてもよく、

それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C

10 1-6アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、

ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、

15 C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種ま

たは異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者

が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロ

20 キシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基

を形成する）で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル

基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>

アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい

アリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基

を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒド

25 ロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミ

ノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミ

ノ基である】

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

（2）YがC<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>

はどちらか一方が下記の置換基群（i）から選択される同種または異種の基を

25 1～3個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群

（i）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アル

キル基であり、

置換基群（i）は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、

モノまたはジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)ウレイド基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、一般式—CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>(式中のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一でも異なっていてもよく、  
 5 それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)で表される基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい  
 10 アリール基、置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基である、前記(1)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；  
 15

(3) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はどちらか一方が下記の置換基群(iA)から選択される基を1個有する $C_{1-6}$ アルキル基であり、他方が水素原子であり、  
 置換基群(iA)は、一般式—CON(R<sup>9A</sup>)R<sup>10A</sup>(式中のR<sup>9A</sup>およびR<sup>10A</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)で表される基である、前記(2)記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。  
 20

(4) Xが単結合であり、Yがトリメチレン基または1-プロペニレン基で

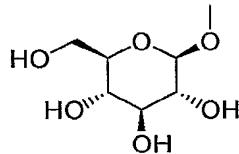
ある、前記（1）～（3）の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

（5）Xが酸素原子であり、Yがエチレン基またはトリメチレン基である、前記（1）～（3）の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

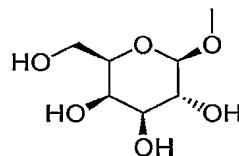
（6）Xが単結合であり、Yが単結合であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はどちらか一方が下記の置換基群（i B）から選択される同種または異種の基を1～3個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群（i B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、置換基群（i B）は、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式—CON（R<sup>9B</sup>）R<sup>10B</sup>（式中のR<sup>9B</sup>およびR<sup>10B</sup>は、どちらか一方が置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、他方が水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する）で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置

換基として  $C_{1-6}$  アルキル基およびヒドロキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$  環状アミノ基、および置換基として  $C_{1-6}$  アルキル基を有していてもよい  $C_{1-4}$  芳香族環状アミノ基である、前記 (1) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

5 (7)  $R^1$  が水素原子またはヒドロキシ ( $C_{2-6}$  アルキル) 基であり、 $T$  が式



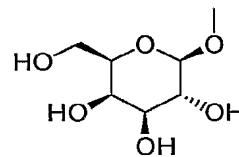
または式



で表される基であり、 $Q$  が  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基であり、

10  $R^3$ 、 $R^6$  および  $R^7$  が水素原子である、前記 (1) ~ (6) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

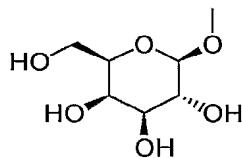
(8)  $Q$  または  $T$  のどちらか一方が、式



で表される基であり、他方が  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、 $C_{1-6}$

15 アルコキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基である、前記 (1) ~ (6) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(9)  $T$  が、式



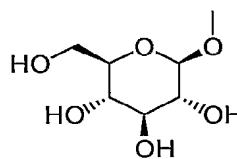
で表される基である、前記（7）または（8）記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

5 (10) Qがイソプロピル基である、前記（7）または（9）記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩；

(11) 前記（1）～（10）の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩のプロドラッグ；

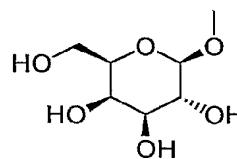
10 (12) Tが、4位の水酸基がグルコピラノシリル基又はガラクトピラノシリル基で置換されているか、或いは6位の水酸基がグルコピラノシリル基、ガラクトピラノシリル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基で置換されている下記の基である、前記（11）記載のプロドラッグ：

式



15

または式



で表される基；

20 (13) 下記の群から選択される化合物である、前記（1）記載のピラゾール誘導体：

4- [(4- {3- [1-カルバモイル-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} -2-メチルフェニル) メチル] -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [1- { [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- { [4- (3- {1- [(ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -1H-ピラゾール；

4- [(4- {3- [1- (2-アミノエチルカルバモイル) -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- { [4- (3- {1- [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -1H-ピラゾール；

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [1- { [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} -2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- { [4- (3- {1- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -1H-ピラゾール；

25 3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- { [4- (3- {1- [(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -1H-ピラゾール；

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [(S) - 2 -  
ヒドロキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチ  
ル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {(1E) - 3 - [(S)  
5 - 2 - ヒドロキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロパー-1-エニル}  
フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - {[4 - (2  
- {1 - [(4 - メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル)  
エチルカルバモイル] エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1H-ピ  
10 ラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキ  
シ-1, 1 - ジ (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェ  
ニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - {[4 -  
15 (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メチ  
ル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 -  
イソプロピル-1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - {[4 - (2  
- {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカル  
20 バモイル] エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - {[4 - (3  
- {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカル  
バモイル] プロピル} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - {[4 - (3  
- {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカル  
バモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - {[4 -  
(2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メチ

ル) エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5  
- イソプロピル - 1 H - ピラゾール;  
3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3  
- {1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル)  
5 エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 1 H -  
ピラゾール;  
3 - (β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル)  
- 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カ  
ルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル) フェニル] メチ  
10 ル] - 1 H - ピラゾール;  
3 - (β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 -  
(3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチル  
カルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾ  
ール;  
15 4 - {[2 - フルオロ - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニ  
ル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル) フェニル] メチル} -  
3 - (β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ  
ール;  
4 - {[2 - クロロ - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル]  
20 - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル) フェニル] メチル} - 3 -  
(β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾ  
ール; 及びそれらの薬理学的に許容される塩;  
(14) 下記の群から選択される化合物である、前記(13)記載のピラゾ  
ール誘導体:  
25 3 - (β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - {1 - {[4  
- (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] - 1 - (メ  
チル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピ  
ル - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - { 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (2 - { 1 - [(4 - メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - { 1 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール;

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール；

5 4 - { [2 - フルオロ - 4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾール；及びそれらの薬理学的に許容される塩；

10 (15) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

(16) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤；

15 (17) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食後高血糖抑制剤；

20 (18) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤；

(19) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記

25 (18) 記載の予防または治療剤；

(20) 前記 (1) ~ (14) の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤；

(21) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤；

5 (22) 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、請求項21記載の予防または治療剤；

(23) 剤形が徐放性製剤である、前記(15)記載の医薬組成物；

(24) 剤形が徐放性製剤である、前記(16)～(22)の何れかに記載の製剤；

10 (25) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

(26) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

15 (27) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

20 (28) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

25 (29) (A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害

薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、  
5 終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、  
10 血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブロート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスクエラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、  
15 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる医薬；

(30) (A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促

進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、10 終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、15 ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラー系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リバーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイльтラントスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アン20 ジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生25 菓、

成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

(31) (A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、20 血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブロート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リバーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増

強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

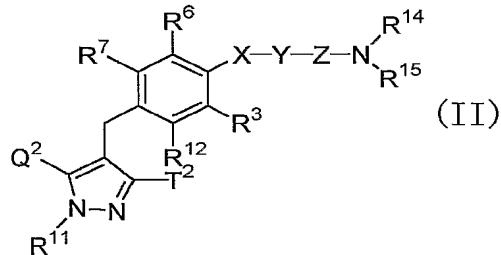
10 (32) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A)前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-Ⅰ、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモ

クロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラー系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リバーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用；

(33) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記(1)～(14)の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化

産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、転写因子N F -  $\kappa$  B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、E GB - 7 6 1、ビモクロモル、スロデキシド、Y-1 2 8、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用；

(34) 一般式



〔式中、

R<sup>11</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり；

Q<sup>2</sup>およびT<sup>2</sup>はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ基または2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；

R<sup>12</sup>は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>2-6</sub>アルコキシ)基、または一般式-A-R<sup>18</sup>(式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>18</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である)で表される基であり；

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり（但し、単結合の場合、Xは単結合である）；

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

5 R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群（i i）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

置換基群（i i）は、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式—C—ON（R<sup>19</sup>）R<sup>20</sup>（式中のR<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する）で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシ

クロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である】

で表されるピラゾール誘導体またはその塩；等に関するものである。

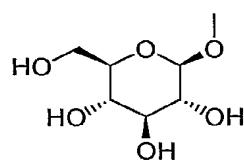
本発明において、C<sub>1-6</sub>アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルキル基とは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ

(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、メトキシメトキシ基等の上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ[ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)]アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファミド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基で置換されたアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、メタンスルホニル基、エタノスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘ

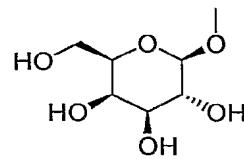
5 プチル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (メトキシ基を除く) をいう。C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、10 臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種または同種の1～5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、異種または同種の1～5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エト15 キシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、s e c-ブトキシカルボニル基、t e r t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、t e r t-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基20 とは、フェニル基、ナフチル基等の1～3環性の芳香族炭化水素基をいう。アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基をいう。C<sub>2-6</sub>環状アミノ基とは、25

モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、5 炭素数2～6の5又は6員環の単環性アミノ基をいう。C<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい、炭素数1～4の5員環の芳香族単環性アミノ基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

本発明において、例えば、R<sup>1</sup>は水素原子またはヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基が好ましく、水素原子が更に好ましい。Tは式



20 または式

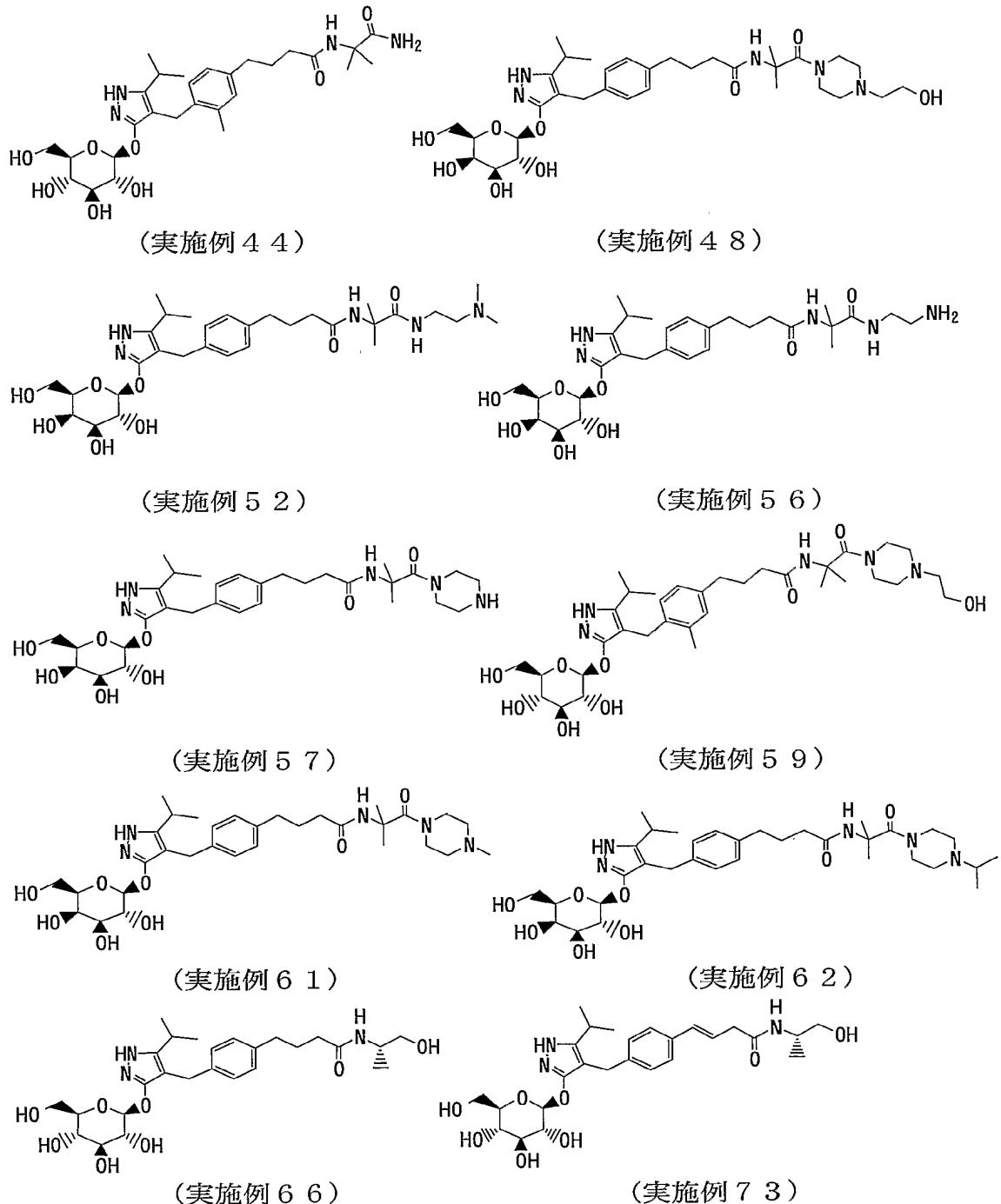


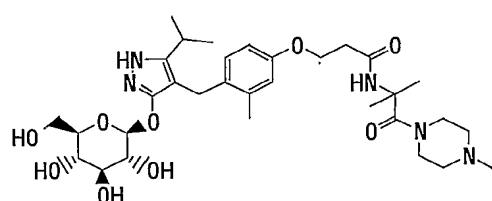
で表される基が好ましい。QはC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基が

好ましく、 $C_{1-6}$ アルキル基が更に好ましい。Qにおける $C_{1-6}$ アルキル基としては、エチル基またはイソプロピル基が好ましく、イソプロピル基が更に好ましい。Xは単結合または酸素原子が好ましい。更には、Xが単結合の場合、Yは $C_{1-6}$ アルキレン基または $C_{2-6}$ アルケニレン基が好ましく、トリメチレン基または1-5 プロペニレン基が更に好ましく、またXが酸素原子の場合、Yは $C_{1-6}$ アルキレン基が好ましく、エチレン基またはトリメチレン基が更に好ましい。Zはカルボニル基が好ましい。R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{1-6}$ アルコキシ）基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル（ $C_{2-6}$ アルコキシ）基、または一般式-A-R<sup>8</sup>（式中のA及びR<sup>8</sup>は前記と同じ意味である）で表される基が好ましく、水素原子、塩素原子、フッ素原子又はメチル基が更に好ましい。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はどちらか一方が1～3個の水酸基または一般式-10 CON (R<sup>9</sup>) R<sup>10</sup>（式中のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）〕アミノ基、15 ウレイド基、モノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する）で表される基を有する $C_{1-6}$ アルキル基であり、他方が水素原子であるのが好ましく、どちらか一方が一般式-CON (R<sup>9A</sup>) R<sup>10A</sup>（式中のR<sup>9A</sup>およびR<sup>10A</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する）で表される基を有する $C_{1-6}$ アルキル基であり、他方が水素原子であるのが更に好ましい。R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、全て水素原子が更に好ましい。

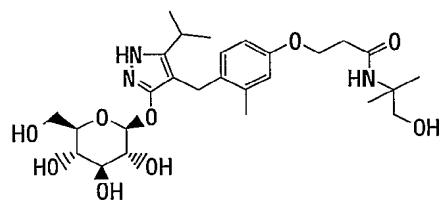
本発明における具体的な化合物としては、実施例1～116記載の化合物等を例示することができる。中でも、下記の化合物又はそれらの薬理的に許容さ

れる塩が好ましく、

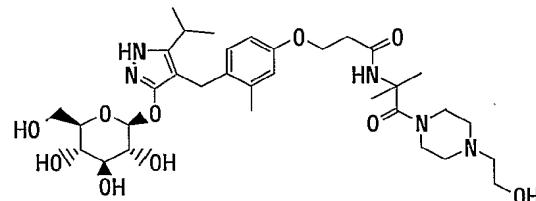




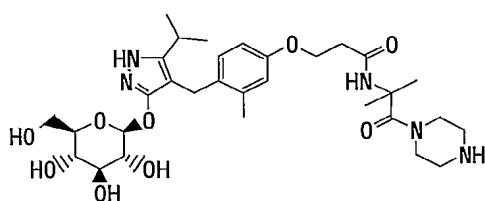
(実施例 8 5)



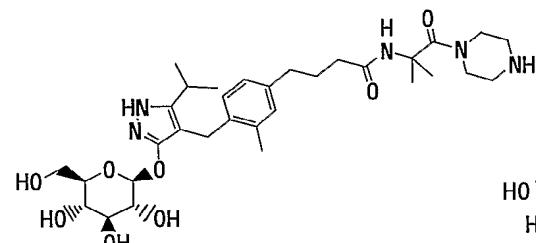
(実施例 8 7)



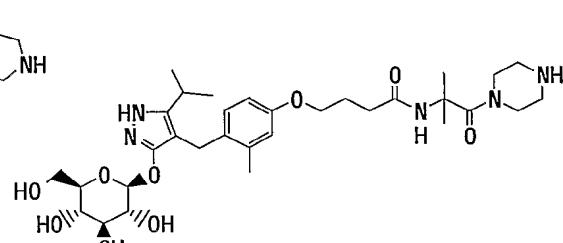
(実施例 8 9)



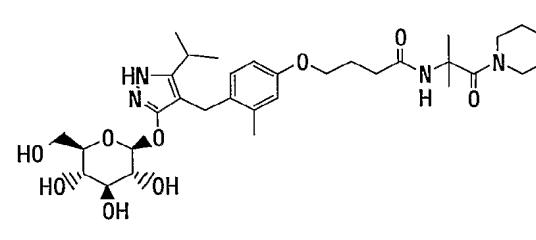
(実施例 9 9)



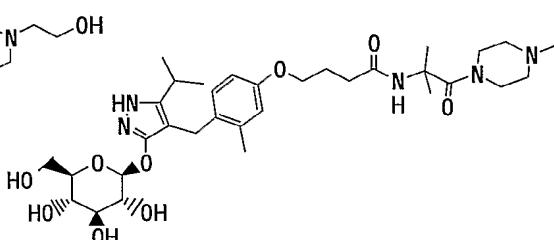
(実施例 10 3)



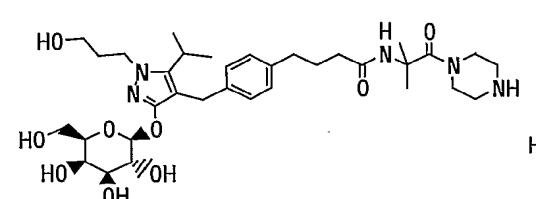
(実施例 10 5)



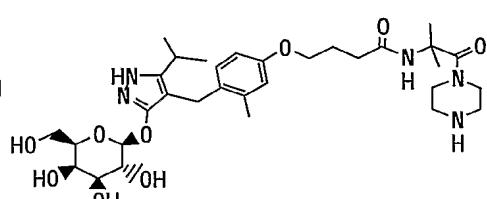
(実施例 10 6)



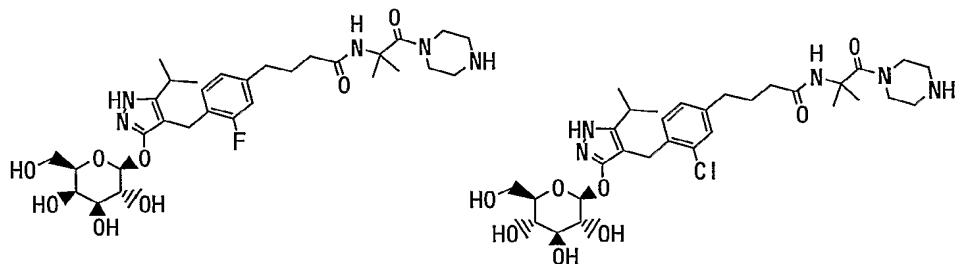
(実施例 10 7)



(実施例 10 9)



(実施例 11 2)

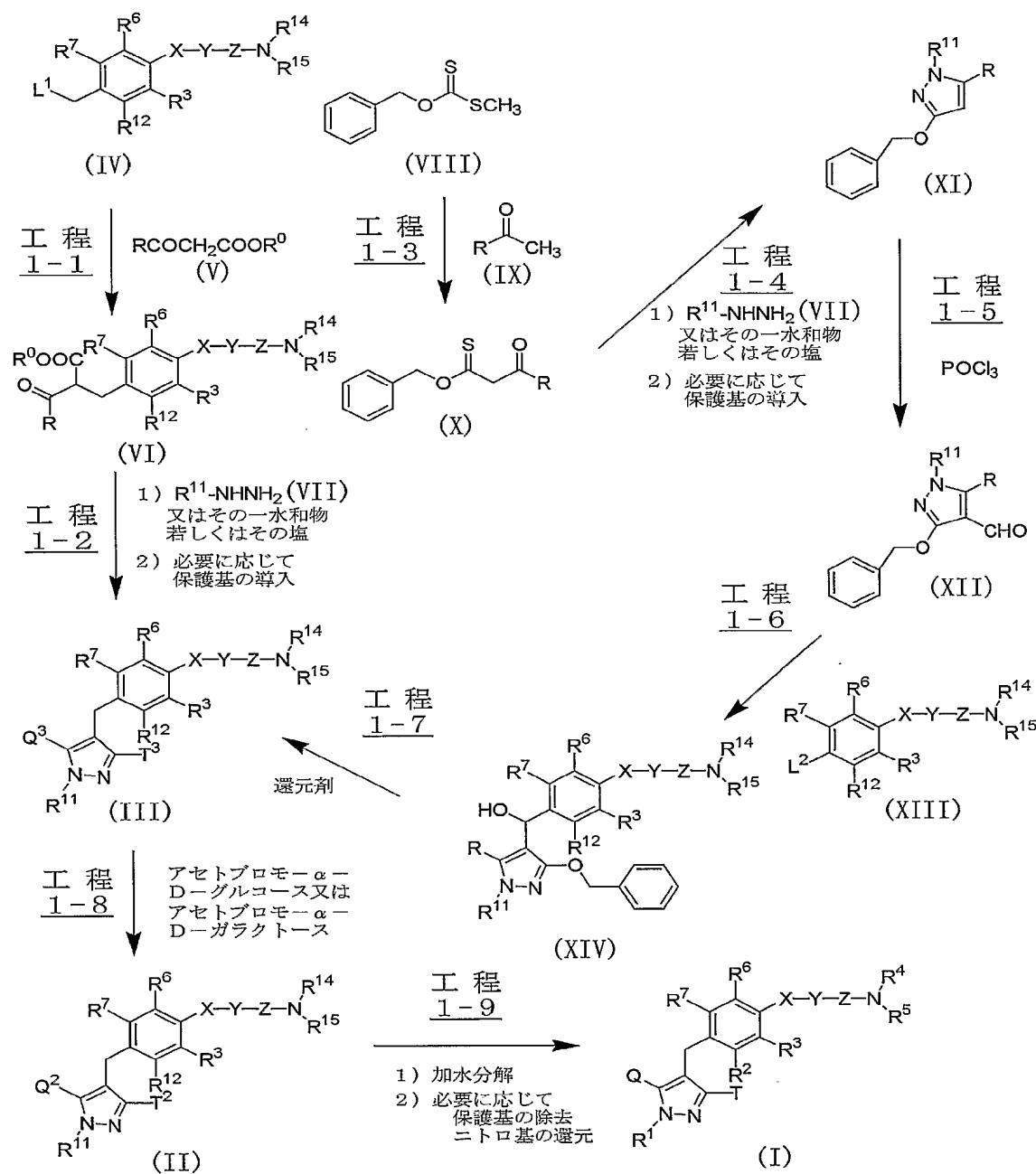


(実施例 1 1 5)

### (实施例 1 1 6)

ルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフ  
エニル] メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (β - D - グルコピラノシリオキ  
シ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル)  
カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) - 2 - メチル  
5 フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (β - D - グルコピラノシリオ  
キシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イ  
ル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 -  
メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール、3 - (β - D - ガラクトピラ  
ノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン  
10 - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ)  
- 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール、4 - {[2 - フルオロー  
4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エ  
チルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 3 - (β - D - ガラクト  
ピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール又はそれらの薬理  
15 学的に許容される塩が好ましい。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い  
製造することができる。



(式中の $\text{L}^1$ はハロゲン原子、メシリオキシ基、トシリオキシ基等の脱離基であり、 $\text{L}^2$ はMgBr、MgCl、MgI、ZnI、ZnBr、ZnClまたはリチウム原子であり、RはC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>0</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、Q<sup>3</sup>およびT<sup>3</sup>はどちらか一方が水酸基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、

ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、T<sup>2</sup>、X、YおよびZは前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 1 - 1

5 前記一般式 (IV) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (V) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウムt e r t  
-ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (VI)  
で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジ  
10 メチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度  
は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度  
などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程 1 - 2

15 前記一般式 (VI) で表される化合物を前記一般式 (VII) で表されるヒ  
ドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在  
下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を  
導入することにより前記一般式 (III) で表されるベンジルピラゾール誘導  
20 体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例  
えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、  
それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチ  
ルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメト  
キシド、ナトリウムエトキシド等を挙げができる。その反応温度は通常  
室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などに  
より異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (III)  
25 で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、  
次工程において使用することもできる。

#### 工程 1 - 3

前記一般式 (VII) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式

(IX) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常 -20°C ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 1-4

前記一般式 (X) で表される化合物を前記一般式 (VII) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (XI) で表されるベンジルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

#### 工程 1-5

前記一般式 (XI) で表される化合物をオキシ塩化リンおよびN, N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、Vilsmeyer 反応を行うことにより前記一般式 (VII) で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 1-6

前記一般式 (VII) で表される化合物と前記一般式 (XIII) で表されるグリニヤール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (XIV) で表される化合物を

製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常-78℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

### 5 工程1-7

前記一般式(XIV)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式(XIV)で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常0℃～還流温度にて30分間～1日間酸処理することにより前記一般式(I-I)で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。尚、得られた前記一般式(I-II)で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

### 工程1-8

20 (1) 前記一般式(I-II)で表されるベンジルピラゾール誘導体においてQ<sup>3</sup>またはT<sup>3</sup>の何れかがC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式(I-II)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式(I-I)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温

度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(2) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体においてQ<sup>3</sup>またはT<sup>3</sup>の何れかがハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基である場合、相当する前記一般式 5 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

(3) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体においてQ<sup>3</sup>またはT<sup>3</sup>の何れかがC<sub>2-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基または 15 C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムプロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによっても相当する本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間 20 は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

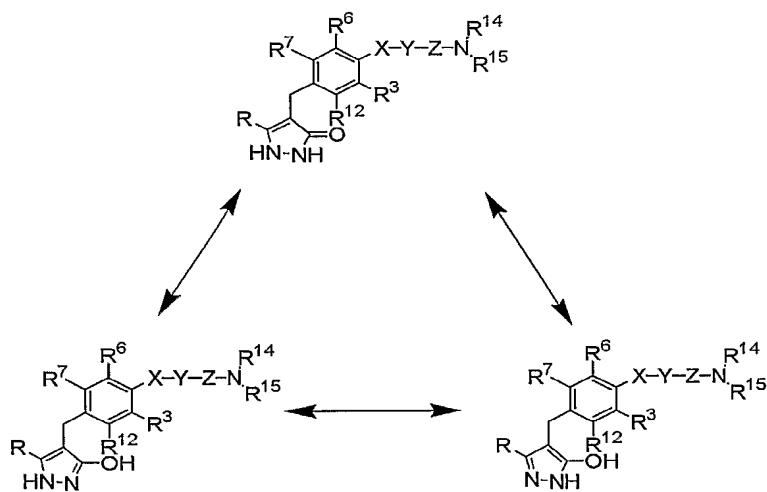
尚、得られた前記一般式 (I I) で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用

してもよい。

#### 工程 1 - 9

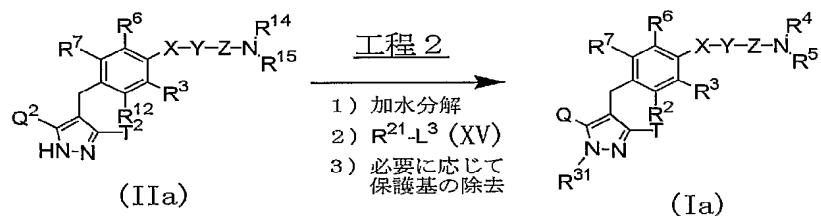
前記一般式 (I I) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。上記の如く、加水分解後、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又はR<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。更に、R<sup>2</sup>にニトロ基を有する前記一般式 (I) の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度で通常 30 分間～1 日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導くこともできる。

尚、出発原料である前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、R<sup>11</sup>が水素原子である化合物には、以下に示す 3 種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。



(式中のR、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、X、YおよびZは前記と同じ意味をもつ)

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



10

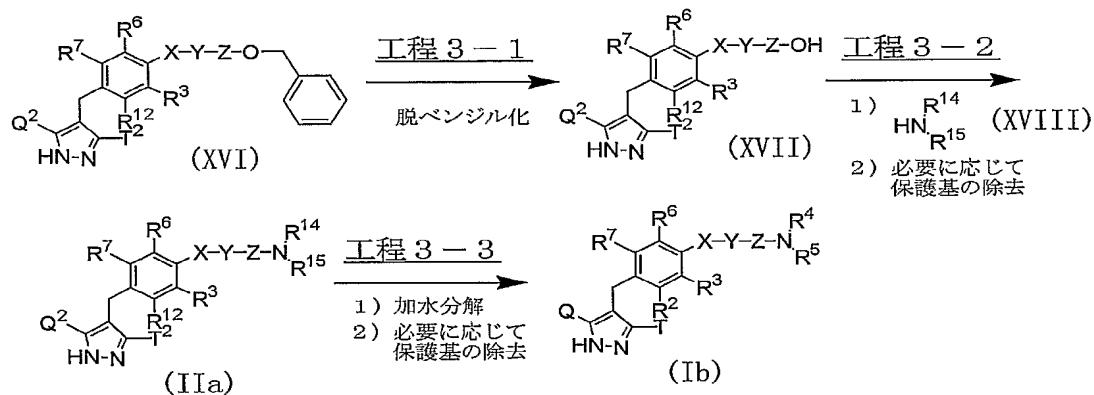
(式中のL<sup>3</sup>はハロゲン原子、メシリオキシ基、トシリオキシ基等の脱離基であり、R<sup>21</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール

ル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基であり、 $R^{31}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルキル) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は前記と同じ意味をもつ)

## 工程 2

前記一般式 (I I a) で表される化合物を前記工程 1～9 と同様の方法により加水分解した後、前記一般式 (X V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^1$ が水素原子である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中の  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  は前記と同じ意味をもつ)

### 工程 3-1

5 前記一般式 (XVI) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元してベンジル基を除去することにより、前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。

10 その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

### 工程 3-2

前記一般式 (XVII) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシリカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (XVIII) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (IIa) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合

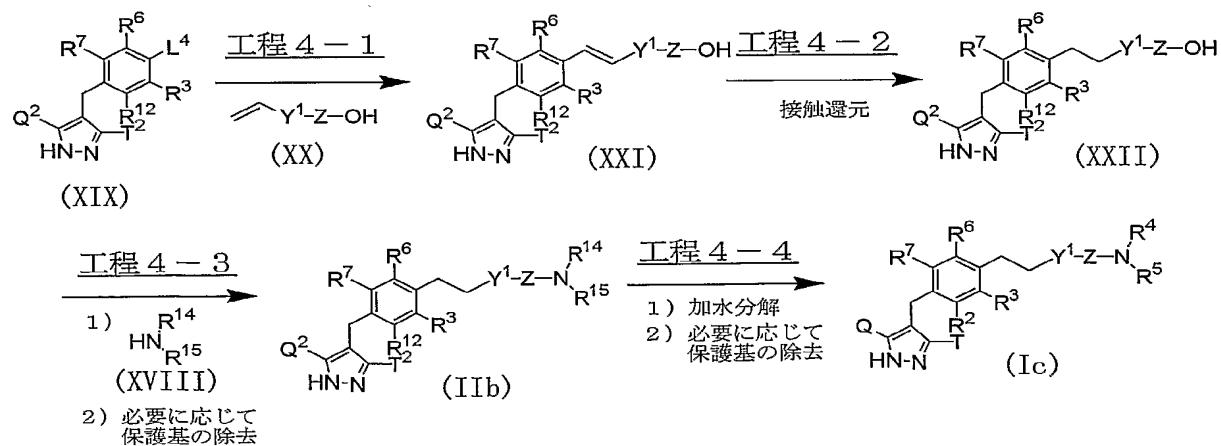
溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

### 工程3-3

5 前記一般式(I I a)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(I b)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

10 工程1-9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又はR<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

15 本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R<sup>1</sup>が水素原子であり、Xが単結合であり、YがC<sub>2-6</sub>アルキレン基又はC<sub>2-6</sub>アルケニレン基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。



(式中のL<sup>4</sup>は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり、Y<sup>1</sup>は単結合又はC<sub>1-4</sub>アルキレン基であり、R<sup>2</sup>、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ および $Z$ は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 4-1

前記一般式 (XIX) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (XX) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスфинパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスфин、トリフェニルホスфин等のホスфин配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下にHec k反応を行うことにより、前記一般式 (XXI) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 工程 4-2

前記一般式 (XXI) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式 (XXII) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0 ℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

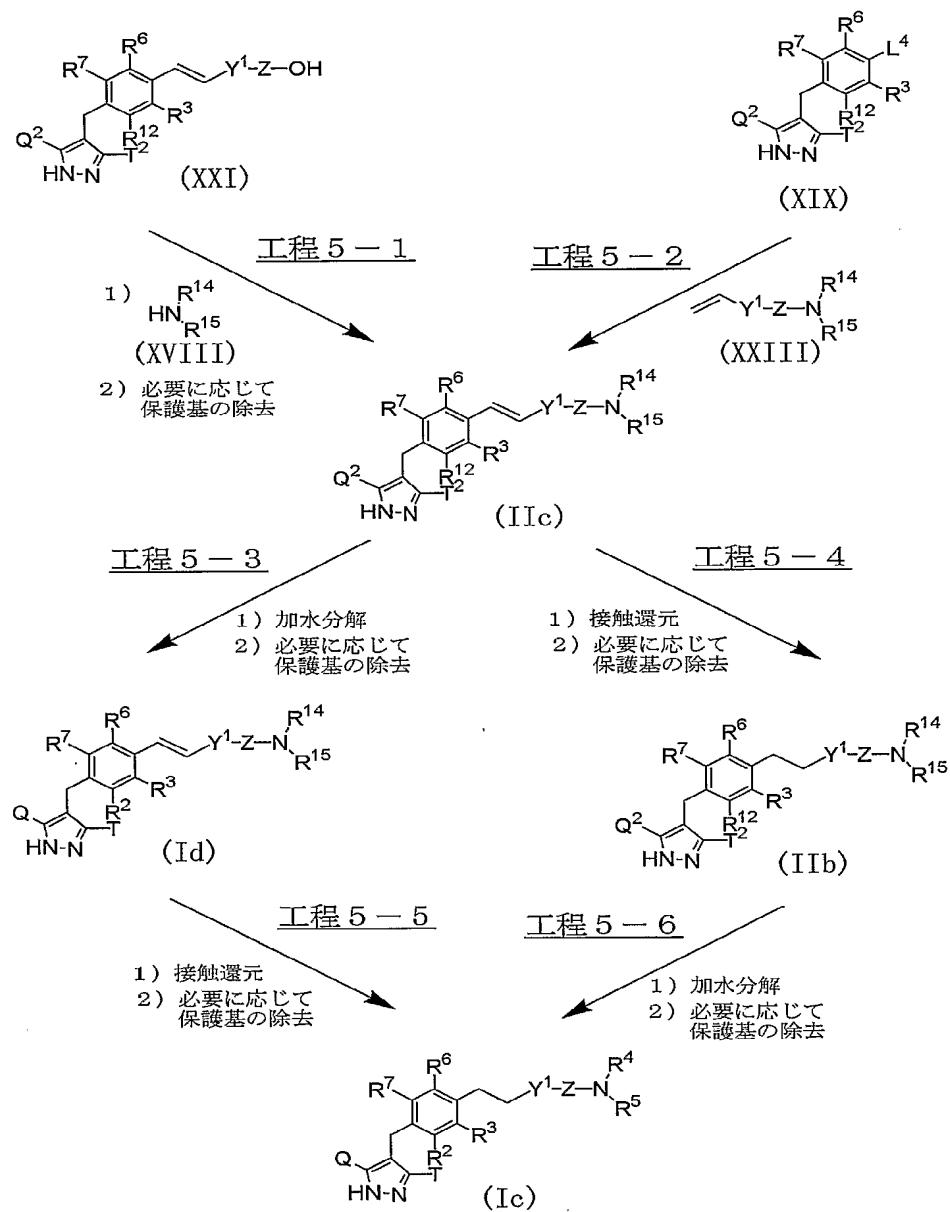
#### 25 工程 4-3

前記一般式 (XXII) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシリカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエ

チルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (XVI II) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (II b) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 工程 4-4

前記一般式 (II b) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又は R<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。



(式中の  $L^4$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $Y^1$ および $Z$ は前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 5-1

5 前記一般式 (XXI) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシリカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチ

ルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X V I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I c) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。

#### 工程 5-2

前記一般式 (X I X) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (X X I I I) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム t e r t - ブトキシド、カリウム t e r t - ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に H e c k 反応を行うことにより、本発明の前記一般式 (I I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げができる。その反応温度は通常 0°C ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。

#### 工程 5-3

前記一般式 (I I c) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、

例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1～9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又はR<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

#### 工程5-4

前記一般式(I I c)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式(I I b)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程5-5

前記一般式(I d)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式(I c)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程5-6

前記一般式(I I b)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式(I c)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、

例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1～9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又はR<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができます。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシリオキシ部分又はガラクトピラノシリオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の

2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（I）で表される化合物における水酸基（グルコピラノシル部分又はガラクトピラノシル部分の水酸基、場合によりR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>やR<sup>5</sup>に存在する水酸基）、環状アミノ基（R<sup>1</sup>が水素原子の場合）およびアミノ基（R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>やR<sup>5</sup>がアミノ基を有する置換基である場合）から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基、（C<sub>2-7</sub>アシルオキシ）メチル基、1-（C<sub>2-7</sub>アシルオキシ）エチル基、（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）オキシメチル基、1-〔（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）オキシ〕エチル基、（C<sub>3-7</sub>シクロアルキル）オキシカルボニルオキシメチル基、1-〔（C<sub>3-7</sub>シクロアルキル）オキシカルボニルオキシ〕エチル基等を挙げることができる。C<sub>2-7</sub>アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アシル）基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-7</sub>アシル）基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、アリール（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基とは、ベンジルオキシカルボニル基等の、前記アリール基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アルコ

キシカルボニル基をいい、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基とは、前記 $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基をいい、( $C_{2-7}$ アシルオキシ)メチル基とは、上記 $C_{2-7}$ アシル基でO—置換されたヒドロキシメチル基をいい、1—( $C_{2-7}$ アシルオキシ)エチル基とは、上記 $C_{2-7}$ アシル基でO—置換された1—ヒドロキシエチル基をいい、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシメチル基とは、前記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基でO—置換されたヒドロキシメチル基をいい、1—[( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、前記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基でO—置換された1—ヒドロキシエチル基をいう。また、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記 $C_{3-7}$ シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニル基でO—置換されたヒドロキシメチル基をいい、1—[( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記( $C_{3-7}$ シクロアルキル)オキシカルボニル基でO—置換された1—ヒドロキシエチル基をいう。

更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮した。このように、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、グルコースやガラクトースの吸収を阻害又は遅延させることにより、血糖値の上昇を顕著に抑制し、及び/又は血中ガラクトース値を低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグを有効成分として含有

する医薬組成物は、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常（I G T）者または空腹時血糖異常（I F G）者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるS G L T 1活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高イ  
5 ンスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤、更にはガラクトース血症等の血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

10 また、本発明の化合物は、S G L T 1活性阻害薬以外の少なくとも1種の薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、S G L T 2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体  
15 キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-*chiro inositol*)、  
20 グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (a d v a n c e d g l y c a t i o n e n d p r o d u c t s) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子N F -  $\kappa$  B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ (N-*acetylated- $\alpha$ -linked-acid-di peptide idase*) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (P D  
25

GF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocломо1)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファーアップロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンI受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、单一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く单一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT1活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避

又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリービー、及びその又は他の薬理学的に許容される5 塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、G I - 2 6 2 5 7 0、イサグリタゾン (i s a g l i t a z o n e) 、L G - 1 0 0 6 4 1、N C - 2 1 0 0、T - 1 7 4、D R F - 2 1 8 9、C L X - 0 9 2 1、C S - 0 1 1、10 G W - 1 9 2 9、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、N I P - 2 2 1 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体  $\gamma$  アゴニスト、G W - 9 5 7 8、B M - 1 7 0 7 4 4 等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体  $\alpha$  アゴニスト、G W - 4 0 9 5 4 4、K R P - 2 9 7、N N - 6 2 2、C L X - 0 9 4 0、L R - 9 0、S B - 2 1 9 9 9 4、D R F - 4 1 5 8、D R F - M D X 8 等のペル 15 オキシソーム増殖薬活性化受容体  $\alpha$  /  $\gamma$  アゴニスト、A L R T - 2 6 8、A G N - 4 2 0 4、M X - 6 0 5 4、A G N - 1 9 4 2 0 4、L G - 1 0 0 7 5 4、ベクサロテン (b e x a r o t e n e) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、O N O - 5 8 1 6、M B X - 1 0 2、C R E - 1 6 2 5、F K - 6 1 4、C L X - 0 9 0 1、C R E - 1 6 3 3、N N - 2 3 4 4、B M - 1 3 1 2 5、B M - 5 0 1 0 5 0、H Q L - 9 7 5、C L X - 0 9 0 0、M B X - 6 6 8、M B X - 6 7 5、S - 1 5 2 6 1、G W - 5 4 4、A Z - 2 4 2、L Y - 5 1 0 9 2 9、A R - H 0 4 9 0 2 0、G W - 5 0 1 5 1 6 等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に20 は糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処 25

置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬等のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌気的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓 $\beta$ 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公

報、WO 01/27128公報、WO 01/68660公報、WO 01/74834公報、WO 01/74835公報、WO 02/28872公報、WO 02/36602公報、WO 02/44192公報、WO 02/53573公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

10 インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

15 グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4(exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコ

ースー6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

5 アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレstatt、エパルレstatt、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレstatt、ソルビニール、ポナルレstatt (ponalrestat)、リサレstatt (risarestat)、ミナルレstatt (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレstatt (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾポルレstatt、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレstatt (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特には糖尿病性合併症の処理に好ましい。

20 終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

25 プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカ

ルバゼピン等が挙げられ、転写因子N F -  $\kappa$  B阻害薬としては、デクスリポタム (dex 1 ipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、G P I - 5 6 9 3 等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、S T - 2 6 1 等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子- I 、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、E G B - 7 6 1 、ビモクロモル、スロデキシド及びY - 1 2 8 は、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin) 、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、S C - 4 5 3 5 5 、S Q - 3 3 6 0 0 、C P - 8 3 1 0 1 、B B - 4 7 6 、L - 6 6 9 2 6 2 、S - 2 4 6 8 、D M P - 5 6 5 、U - 2 0 6 8 5 、B A Y - x - 2 6 7 8 、B A Y - 1 0 - 2 9 8 7 、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestone) 、ダルバスタチン (dalvastatin) 、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilivastatin) 、B M S - 1 8 0 4 3 1 、B M Y - 2 1 9 5 0 、グレンバスタチン、カルバスタチン、B M Y - 2 2 0 8 9 、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させること

から、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

5 フィブラーート系化合物としては、ベザフィブラーート、ベクロブラーート、ビニ  
フィブラーート、シプロフィブラーート、クリノフィブラーート、クロフィブラーート、  
クロフィブラーートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラーート、フェ  
ノフィブラーート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラーート、ピリフィブラーート、  
ロニフィブラーート、シムフィブラーート、テオフィブラーート、AHL-157等  
が挙げられる。フィブラーート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血  
症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテロ  
10 ム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リバーゼの活性  
化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血  
症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

15  $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-  
58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-19444  
9、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-7  
50355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-2102  
85、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB  
-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、  
BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427  
20 353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 $\beta_3$ -ア  
ドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血  
症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好  
ましく、また脂肪における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進  
によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に  
25 更に好ましい。

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、  
NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、  
U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP

－113818、RP－73163、FR－129169、FY－038、E  
AB－309、KY－455、LS－3115、FR－145237、T－2  
591、J－104127、R－755、FCE－28654、YIC－C8  
－434、アバシミブ (avasimibe) 、CI－976、RP－644  
5 77、F－1394、エルダシミブ (eldacimibe) 、CS－505、  
CL－283546、YM－17E、レシミビデ (lecimide) 、  
447C88、YM－750、E－5324、KW－3033、HL－004、  
エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイム  
10 A：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレス  
テロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また  
アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することによ  
り血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール  
血症の処置に更に好ましい。

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボ  
15 チロキシンナトリウム、KB－2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻  
害薬としては、エゼチミブ、SCH－48461等が挙げられ、リバーゼ阻害  
薬としては、オルリストット、ATL－962、AZM－131、RED－1  
03004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬  
としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、  
20 SDZ－268－198、BMS－188494、A－87049、RPR－  
101821、ZD－9720、RPR－107393、ER－27856等  
が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニ  
コモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁  
酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT  
25 －102－279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害  
薬としては、264W94、S－8921、SD－5613等が挙げられ、コレ  
ステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU－107368E、  
SC－795、JTT－705、CP－529414等が挙げられる。これら

の薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

5 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2c</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチニン、レプチニン類縁体、レプチニン受容体アゴニスト、メラノコルチニン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカインーアンドアンフェタミンーレギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチニン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニンーコンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、（+）ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアド

レナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、15 GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル一水和物、シラザプリル、フ

オシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラブリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(m o e x i p r i l)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特には  
5 糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマバトリラート、MDL-10  
0240、ファシドトリル(f a s i d o t r i l)、サムバトリラート、G  
W-660511X、ミキサンプリル(m i x a n p r i l)、SA-706  
0、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エン  
10 ドペプチダーゼ阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、  
カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、  
メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、  
EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、  
15 タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EM  
D-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンⅡ受容  
体拮抗薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35  
066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニスト  
20 としては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、B  
Q-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シ  
タクセンタンナトリウム(s i t a x s e n t a n)、BMS-193884、  
ダルセンタン(d a r u s e n t a n)、TBC-3711、ボセンタン、テ  
ゾセンタンナトリウム(t e z o s e n t a n)、J-104132、YM-  
25 598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、AT  
Z-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、B  
MS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病性合併症、  
高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチクラン、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、L LU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うつ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベブリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸

アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドバ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (monoxidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にはアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、

S G L T 2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、S G L T 2活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、S G L T 2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子N F- $\kappa$  B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、

5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、  
スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペ  
プチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵  
素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選  
5 択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵  
素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬  
およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも  
1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、  
10 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促  
進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン  
受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペ  
プチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチ  
ロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グル  
15 コース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害  
薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシ  
トール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、  
グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、ア  
ミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴ  
ニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組  
み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体ア  
ゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と  
組合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、  
25 ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第WO99/10010号パンフレット、国際公開第WO99/26606

号パンフレット、特開2001-2567号公報)も含まれる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合させて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤と組合させて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

### 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 参考例1

##### 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.63g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.21g)、トリエチルアミン(1.76mL)および28%アンモニア水溶液(2mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混

合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0. 5 mol/L 塩酸、水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド (0. 26 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え水素雰囲気下 3 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物 (0. 11 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

10 参考例 2

4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

水素化ナトリウム (60%、3.85 g) のテトラヒドロフラン (250 mL) 懸濁液に 4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (15.2 g) を加え、0℃で 10 分間攪拌した。反応混合物に 4-ブロモベンジルブロミド (20 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (10 mL) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (8.01 g) を加え、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル (20 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶を水、n-ヘキサンで順次洗浄した。減圧下 40℃で乾燥して標記化合物 (11.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 1.07 (6H, d, J=7.1Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

参考例 3

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオ

キシ) - 4 - [(4-ブロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

4 - [(4-ブロモフェニル) メチル] - 1, 2-ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (5. 0 g) の塩化メチレン (50 mL) 懸濁液に、アセトブロモ -  $\alpha$  - D - グルコース (7. 0 g)、ベンジルトリ (n - ブチル) アンモニウムクロリド (5. 3 g)、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8. 5 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。有機層を分取し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製して標記化合物 (4. 12 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.1-1.25 (6H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=16.2 Hz), 3.64 (1H, d, J=16.2 Hz), 3.8-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.4 Hz, 2.2 Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.4 Hz, 3.9 Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m)

参考例 4

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパー - 1 - エニル] フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4-ブロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3. 0 g)、3 - ブテン酸 (1. 0 g) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2. 4 g)、酢酸パラジウム (II) (0. 11 g) およびトリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (0. 29 g) を加え、遮光下で一晩還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル / 塩化メチレン / メタノール = 10 / 1) で精製して標記化合物 (1. 74 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s),  
 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.59 (1H, d, J=16.0Hz), 3.66 (1H, d,  
 J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.8Hz), 4.33 (1H, dd,  
 J=12.3Hz, 3.8Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m),  
 6.4-6.5 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

参考例 5

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-(4-[(1E)-2-カルボキシビニル]フェニル)メチル  
-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-ブテン酸の代わりにアクリル酸を用いて参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.19 (6H, d, J=7.3Hz), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H,  
 s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=16.2Hz), 3.73 (1H, d, J=16.2Hz),  
 3.85-3.95 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.6Hz, 2.2Hz), 4.34 (1H, dd, J=12.6Hz,  
 4.1Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.5 (1H, d, J=7.7Hz), 6.4 (1H, d, J=15.7Hz),  
 7.15-7.2 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=15.7Hz)

実施例 1

4-(4-[(3-(カルバモイルメチルカルバモイル)プロピル]フェニル)メチル-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-(4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル)メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.34g) のN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 溶液にグリシンアミド塩酸塩 (0.12g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.09g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.15g) および

トリエチルアミン (0. 27 g) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去了した後、ろ液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去了した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ m, 120  $\text{\AA}$ , 20  $\times$  50 mm, 流速 30 mL/分リニアグラージェント, 水/アセトニトリル = 90/10 ~ 10/90) で精製し 4-[(4-[(1E)-3-(カルバモイルメチルカルバモイル) プロパー-1-エニル] フェニル) メチル] -3-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 03 g) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、10 10% パラジウム炭素粉末 (0. 01 g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0. 02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 実施例 2

4-[(4-[(3-カルバモイルプロピル) フェニル] メチル] -3-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

20 グリシンアミド塩酸塩の代わりに塩化アンモニウムを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 実施例 3

4-[(4-[(3-(2-カルバモイルエチルカルバモイル) プロピル] フェニル) メチル] -3-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -5-イソプロピ

ルー 1 H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに3-アミノプロピオニアミドを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

5 1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.3Hz), 2.4 (2H, t, J=6.7Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例4

4- ( { 4- [ 3- ( 2-アミノエチルカルバモイル ) プロピル ] フェニル } メチル ) - 3- ( β-D-グルコピラノシリオキシ ) - 5-イソプロピル - 1

H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジアミノエタン塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

15 1.1-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8 (2H, t, J=6.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例5

4- ( { 4- [ 3- ( 3-アミノプロピルカルバモイル ) プロピル ] フェニル } メチル ) - 3- ( β-D-グルコピラノシリオキシ ) - 5-イソプロピル - 1

H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1, 3-ジアミノプロパン塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1.1-1.2 (6H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.68 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.22 (2H, t, J=6.7Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 6

4 - ( { 4 - [ 3 - ( 4 - アミノブチルカルバモイル ) プロピル ] フェニル } メチル ) - 3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

5 グリシンアミド塩酸塩の代わりに N - ベンジルオキシカルボニル - 1 , 4 - ジアミノブタン塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1$ H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD )  $\delta$  p.p.m. :

1.1-1.2 ( 6H, m ), 1.45-1.65 ( 4H, m ), 1.8-1.95 ( 2H, m ), 2.16 ( 2H, t, J=7.5Hz ),  
 2.57 ( 2H, t, J=7.7Hz ), 2.83 ( 2H, t, J=7.0Hz ), 2.85-3.0 ( 1H, m ), 3.17 ( 2H, t, J=6.6Hz ), 3.25-3.45 ( 4H, m ), 3.6-3.9 ( 4H, m ), 5.0-5.1 ( 1H, m ), 7.0-7.15 ( 4H, m )

## 実施例 7

4 - [ ( 4 - { 3 - [ ( S ) - 1 - カルバモイル - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) エチルカルバモイル ] プロピル } フェニル ) メチル ] - 3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L - チロシンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1$ H-NMR ( CD<sub>3</sub>OD )  $\delta$  p.p.m. :

1.1-1.2 ( 6H, m ), 1.7-1.8 ( 2H, m ), 2.1-2.2 ( 2H, m ), 2.44 ( 2H, t, J=7.5Hz ),  
 2.76 ( 1H, dd, J=13.9Hz, 9.3Hz ), 2.85-2.95 ( 1H, m ), 3.04 ( 1H, dd, J=13.9Hz, 5.5Hz ),  
 3.25-3.45 ( 4H, m ), 3.6-3.9 ( 4H, m ), 4.57 ( 1H, dd, J=9.3Hz, 5.5Hz ),  
 5.0-5.1 ( 1H, m ), 6.65-6.75 ( 2H, m ), 6.95-7.15 ( 6H, m )

## 実施例 8

4 - { [ 4 - ( 3 - ベンジルカルバモイルプロピル ) フェニル ] メチル } - 3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにベンジルアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.33 (2H, s), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.15-7.45 (5H, m)

5 実施例 9

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-フェネチルカルバモイルプロピル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにフェネチルアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.12 (2H, t, J=7.5Hz), 2.51 (2H, t, J=7.7Hz), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.3 (7H, m)

15 実施例 10

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-[3-(3-ピリジルメチルカルバモイル)プロピル]フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに3-ピコリルアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=7.6Hz), 2.56 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.37 (2H, s), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.4-8.45 (1H, m), 8.45-8.5 (1H, m)

25 実施例 11

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-[3-[2-(2-ピリジル)エチルカルバモイル]プロピル]フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

チル] - 1 H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-(2-アミノエチル)ピリジンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

5 1.1-1.15 (6H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.11 (2H, t, J=7.5Hz), 2.51 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-3.0 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.52 (2H, t, J=6.9Hz), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

## 実施例12

10 3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-[ (4-{3-[2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 1 H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

15 1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.25 (6H, s), 2.42 (2H, t, J=6.9Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例13

20 3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-[ (4-{3-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 1 H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに4-(2-アミノエチル)モルホリンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

25 1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.4-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 1 4

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [4 - (3 - { 2 - [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾール

5 グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.5-2.7 (8H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25 (2H, t, J=6.4Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 1 5

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 3 - [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1H-ピラゾール

15 グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジアミノプロパンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.5Hz), 2.5-2.75 (8H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=6.7Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

## 実施例 1 6

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [ (4 - { 3 - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 1H-ピラゾール

25 グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ジメチル-1, 3-ジアミノプロパンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz),

2.22 (6H, s), 2.3-2.35 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.17 (2H, t, J=6.9Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 17

5 3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{3-[2-(イミダゾール-1-イル)カルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに1-(2-アミノエチル)イミダゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.14 (2H, t, J=6.8Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.03 (2H, t, J=7.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (5H, m), 7.6-7.7 (1H, m)

## 実施例 18

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{3-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルプロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.27 (2H, t, J=5.8Hz), 3.3-3.5 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=5.9Hz), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 19

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{3-[2-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバモイルプロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.21 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.55-3.95 (9H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 実施例20

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{3-[2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-(メチル)エチル]カルバモイルプロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 実施例21

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{3-[2-ヒドロキシ-1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=7.5Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 実施例22

4-[ (4-{3-[ (S)-1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]プロ

ロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5  
-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにL-アラニンアミド塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.32 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.32 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例2 3

10 4 - [(4 - {3 - [(S) - 1 - カルバモイル-2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 -イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにL-セリンアミド塩酸塩を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 4.4 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

実施例2 4

20 4 - [(4 - {3 - [1 - カルバモイル-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 -イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 2 5

4- [ (4- [3- [2- (アセチルアミノ) エチルカルバモイル] プロピル] フェニル) メチル] -3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

5 グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-アセチルエチレンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (5H, m), 2.16 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 2 6

4- ( [4- [ (1E) -3-カルバモイルプロパー-1-エニル] フェニル] メチル) -3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -4- ( [4- [ (1E) -3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル] メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (32mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1mL) 溶液に塩化アンモニウム (8mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (9mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15mg) およびトリエチルアミン (21mg) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.5mL) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μm, 120Å, 20×50mm, 流速30mL/分リニアグラージェント, 水/アセトニトリル=90/10～10/90) で精製して標記化合物 (7mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m),

3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.15-6.35 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=15.6Hz),  
7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

実施例 27

3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [ $\{ (4- [ (1E) - 2- [ 2$   
5 - ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-(メチル)エチルカルバモイル]  
ビニル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

塩化アンモニウムの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- ( $\{ 4- [ (1E) - 3- \text{カルボキシプロパー-1-エニル}] \text{フェニル} \} \text{メチル}$ ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- ( $\{ 4- [ (1E) - 2- \text{カルボキシビニル}] \text{フェニル} \} \text{メチル}$ ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 26 と同様の方法で標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=15.9Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m)

実施例 28

20 3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [ $\{ (4- [ (1E) - 2- [ 2$   
-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]  
ビニル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

塩化アンモニウムの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- ( $\{ 4- [ (1E) - 3- \text{カルボキシプロパー-1-エニル}] \text{フェニル} \} \text{メチル}$ ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- ( $\{ 4- [ (1E) - 2- \text{カルボキシビニル}] \text{フェニル} \} \text{メチル}$ ) - 5-イソプロピ

ルー 1 H-ピラゾールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.3Hz), 3.7-3.9 (9H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=15.7Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=15.7Hz)

実施例 2 9

4-[(4-[(1E)-2-[(1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]ビニル]フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

10 塩化アンモニウムの代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオニアミド、3- (2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4- ( {4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4- ( {4-[(1E)-2-カルボキシビニル]フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.1Hz), 3.7-3.9 (3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.6 (1H, d, J=15.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.5 (3H, m)

実施例 3 0

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-[(3-[(1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル)フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

25 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニ酸 (0.5 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.61 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.43 g)、2-アミノエタノール (1.16 g) を加え、室温で

一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をメタノール(5 mL)に溶解した後、10%パラジウム炭素粉末(0.10 g)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して、5 2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)エタノール(0.11 g)を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル)メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(70 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(32 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(23 mg)、2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)エタノール(0.11 g)を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.25 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0.09 mL)を加えた後、水(1 mL)で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120  $\text{\AA}$ , 20  $\times$  50 mm, 流速3.0 mL/分リニアグレーデント, 水/メタノール=90/10  $\sim$  10/90)で精製し、3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(4-[(1E)-3-[1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-メチルエチルカルバモイル]プロパー-1-エニル]フェニル)メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(14 mg)を得た。これをメタノール(0.5 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(7 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物(11 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2(6H, m), 1.42(6H, s), 1.8-1.95(2H, m), 2.19(2H, t,  $J$ =7.6 Hz), 2.58(2H, t,  $J$ =7.6 Hz), 2.85-2.95(1H, m), 3.25-3.45(6H, m), 3.56(2H, t,

$J=5.8\text{Hz}$ ), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 実施例 3 1

4- [(4- {3- [(1-カルバモイルメチルカルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3- ( $\beta$ -D-グルコ  
5 ピラノシリオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりにグリシンアミド塩酸塩及びトリエチルアミンを用いて実施例 3 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
10 2.58 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 参考例 6

3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ) - 4- [(4-ブロモフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H  
15 -ピラゾール

アセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりにアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて参考例 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDC}_3$ )  $\delta$  p p m :

1.17 (6H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ),  
20 4.05-4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd,  $J=10.4\text{Hz}$ , 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.57 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m)

### 参考例 7

3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ) - 4- ( {4- [(1E)-3-カルボキシプロパン-1-エニル] フ  
25 エニル} メチル) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [(4-ブロモフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H

－ピラゾールの代わりに3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－ $\beta$ －D－ガラクトピラノシルオキシ)－4－[(4－プロモフェニル)メチル]－5－イソプロピル－1H－ピラゾールを用いて参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。

5  $^1\text{H}$ －NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.1－1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s),  
 2.8－2.95 (1H, m), 3.26 (2H, d, J=6.9Hz), 3.6 (1H, d, J=16.2Hz), 3.69 (1H, d, J=16.2Hz), 4.05－4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.1Hz, 3.5Hz), 5.3－5.5 (3H, m), 6.2－6.3 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.0－7.1 (2H, m), 7.2－7.3 (2H, m), 10.0－12.0 (1H, br)

### 実施例3 2

3－(β－D－ガラクトピラノシルオキシ)－4－[(4－{3－[2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチル－1－(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]－5－イソプロピル－1H－ピラゾール

15 3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－ $\beta$ －D－グルコピラノシルオキシ)－4－({4－[(1E)－3－カルボキシプロパー－1－エニル]フェニル}メチル)－5－イソプロピル－1H－ピラゾールの代わりに3－(2, 3, 4, 6－テトラ－O－アセチル－ $\beta$ －D－ガラクトピラノシルオキシ)－4－({4－[(1E)－3－カルボキシプロパー－1－エニル]フェニル}メチル)－5－イソプロピル－1H－ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに2－アミノ－2－メチル－1, 3－プロパンジオールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ －NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

25 1.1－1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8－1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.4Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85－2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.6Hz), 3.55－3.8 (10H, m), 3.85－3.9 (1H, m), 5.05－5.1 (1H, m), 7.0－7.15 (4H, m)

### 実施例3 3

4－[(4－{3－[1－カルバモイル－1－(メチル)エチルカルバモイル]

プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ)  
- 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - ( {4 - [ (1E) - 3 - カルボキシプロパー-1-エニル] フエニル} メチル) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - ( {4 - [ (1E) - 3 - カルボキシプロパー-1-エニル] フエニル} メチル) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz),  
 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz),  
 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m),  
 15 7.0-7.15 (4H, m)

実施例 3 4

4 - ( {4 - [ 3 - (2 - アミノエチルスルファモイル) プロピル] フェニル}  
メチル) - 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-1  
H-ピラゾール

20 アリルスルホン酸ナトリウム (2.0 g) の塩化チオニル (10.4 mL) 懸濁液を 70 °C に加熱して、1.5 日間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を再度無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した後、溶媒を減圧下留去してアリルスルホニルクロリド (1.26 g) を得た。N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジアミノエタン塩酸塩 (0.82 g)、トリエチルアミン (0.63 g) の塩化メチレン (5 mL) 懸濁液に、アリルスルホニルクロリド (0.25 g) を室温で加え、一晩攪拌した。反応液に水を加えクエンチした後、有機層を分取した。

有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、N-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)アリルスルホンアミド (8.2 mg)を得た。

これをアセトニトリル (0.25 mL) に溶解し、3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (7.0 mg)、トリエチルアミン (5.7 mg)、酢酸パラジウム (I I) (3 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (7 mg) を加え、遮光下、一晩還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をメタノール (0.5 mL) に溶解した。

この溶液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20 × 50 mm, 流速 3.0 mL/分リニアグラージェント, 水/メタノール = 90/10 ~ 10/90) で精製して 4-(4-[(1E)-3-[(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチルスルファモイル)プロパー-1-エニル]フェニル]メチル)-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1.4 mg)を得た。これをメタノール (0.5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (1.0 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m)

## 25 実施例 35

4-[(4-[(3-[(1-カルバモイル-1-(メチル)エチルスルファモイル)プロピル]フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩 (Tetrahedron, 1991, Vol. 47, No. 2, pp. 259-270; 3. 9 g)、トリエチルアミン (2. 7 g) の塩化メチレン (15 mL) 懸濁液に、アリルスルホニルクロリド (0. 75 g) を室温で加え、一晩攪拌した。反応液に水を加えクエンチした後、有機層を分取した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、N-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチル]アリルスルホンアミド (0. 48 g)を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 40 g)、N-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチル]アリルスルホンアミド (0. 48 g) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0. 32 g)、酢酸パラジウム (II) (1.4 mg)、トリス (2-メチルフェニル)ホスフィン (3.9 mg) を加え、遮光下、一晩還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{(1E)}-3-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロパー-1-エニル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 11 g)を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (5.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (9.5 mg)を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロピル}フェニル)メチル]

—5—イソプロピル-1H-ピラゾール(5.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.9mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.3mg)を加え、アンモニアを約2分間通液した。室温で一晩搅拌した。

5 不溶物をろ去した後、ろ液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.25mL)を加え、室温で1時間搅拌した。反応混合物に酢酸(0.09mL)を加えた後、水(1mL)で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μL, 120Å, 20×50mm, 流速3.0mL/分リニアグランジェント, 水/メタノール=90/10~10/90)で精製し標記化合物(1.4mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.2(6H, m), 1.43(6H, s), 2.0-2.15(2H, m), 2.7(2H, t, J=7.4Hz),  
2.8-2.95(1H, m), 2.95-3.1(2H, m), 3.25-3.45(4H, m), 3.6-3.9(4H, m),  
15 5.0-5.15(1H, m), 7.05-7.2(4H, m)

#### 参考例8

##### ヒドロキシピバリン酸ベンジル

ヒドロキシピバリン酸(3g)および炭酸カリウム(3.9g)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)懸濁液にベンジルプロミド(2.9mL)を加え、室温で5時間搅拌した。反応混合物を水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で2回洗净後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して標記化合物(4.7g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.22(6H, s), 2.33(1H, t, J=6.7Hz), 3.58(2H, d, J=6.7Hz), 5.15(2H, s),  
25 7.3-7.4(5H, m)

#### 参考例9

##### 4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2. 7 g)、ヒドロキシピバリン酸ベンジル (4. 7 g) およびトリフェニルホスフィン (6. 4 g) のテトラヒドロフラン (22 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40 % トルエン溶液、11 mL) を加え室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 4/1) で精製して標記化合物 (0. 97 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.36 (6H, s), 4.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 9.89 (1H, s)

#### 参考例 10

〔4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル〕メタノール

15 4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド (0. 97 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (59 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を 0. 5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 3/2) で精製して標記化合物 (0. 95 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.34 (6H, s), 1.51 (1H, t, J=5.9Hz), 3.99 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=5.9Hz), 5.15 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.25-7.35 (7H, m)

#### 参考例 11

4-{〔4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル〕メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メタノール(0.95g)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に氷冷下トリエチルアミン(0.48mL)およびメタンスルホニルクロリド(0.26mL)を加え1時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム(60%, 139mg)および4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル(0.52g)のテトラヒドロフラン(15mL)懸濁液に加え、15時間加熱還流した。反応混合物に1mo1/L塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のエタノール(10mL)溶液にヒドラジン1水和物(0.16mL)を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=30/1~20/1)で精製して標記化合物(0.25g)を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, d, J=6.9Hz), 1.32 (6H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.94 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

#### 参考例12

20 3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール  
4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール  
25 -3-オン(0.25g)、アセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコース(0.48g)およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド(0.18g)の塩化メチレン(5mL)溶液に5mo1/L水酸化ナトリウム水溶液(0.35mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=1/1～1/3）で精製して標記化合物（0.28g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.16 (6H, d, J=7.1Hz), 1.32 (6H, s), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=16.0Hz), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=8.7Hz), 3.94 (1H, d, J=8.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.2Hz), 5.13 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m)

10 参考例 1 3

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.28g) をメタノール (6mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (54mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0.25g) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.16 (6H, d, J=6.7Hz), 1.33 (6H, s), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=15.8Hz), 3.6 (1H, d, J=15.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.91 (1H, d, J=8.8Hz), 3.93 (1H, d, J=8.8Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.5H, 4.0Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

実施例 3 6

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-{2-[{(S)-1-(カルバモイル)エチルカルバモ

イル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1  
H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - { [4 - (2 - カルボキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル]  
5 メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0. 13 g) の N, N - ジ  
メチルホルムアミド (2 mL) 溶液に L - アラニンアミド塩酸塩 (4.6 mg) 、  
トリエチルアミン (0. 08 mL) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3  
8 mg) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイ  
ミド 塩酸塩 (0. 11 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中  
10 に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶  
媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化  
メチレン / メタノール = 20 / 1 ~ 10 / 1) で精製して標記化合物 (0. 1  
4 g) を得た。

15  $^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.89  
(3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85 - 2.95 (1H, m), 3.57  
(1H, d, J = 16.0 Hz), 3.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.8 - 3.9 (2H, m), 3.94 (1H, d,  
J = 9.1 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 4.3 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 4.1 Hz),  
20 4.4 - 4.55 (1H, m), 5.15 - 5.4 (4H, m), 5.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.2 - 6.35 (1H,  
br), 6.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.7 - 6.8 (2H, m), 7.0 - 7.1 (2H, m)

実施例 37

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオ  
キシ) - 4 - [ (4 - { 2 - [ 2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジ (メチル) エチル  
25 カルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロ  
ピル - 1 H - ピラゾール

L - アラニンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパ  
ノールを用いて実施例 36 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s),  
 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.5 (2H, s), 3.6 (2H, s),  
 3.89 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.3 (1H,  
 5 dd, J=12.3Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d,  
 J=7.9Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

実施例 3 8

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

L-アラニンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて実施例3 6と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

15 1.1-1.2 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s),  
 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.9-4.0 (3H,  
 m), 4.11 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15  
 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m),  
 7.0-7.1 (2H, m)

20 実施例 3 9

4-[(4-{2-[1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-{2-[1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.14g) のメタノール (4mL) 溶液にナトリウムメトキシド (2.8%メタノール溶液、0.04mL) を加え、室温で1時間搅拌

した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（9.4mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

5 1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.3 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.3-4.45 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

#### 実施例40

10 3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{2-[2-ヒドロキシ-1,1-ジ(メチル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{2-[ (S)-1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[ (4-{2-[2-ヒドロキシ-1,1-(ジメチル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.15 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 3.74 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.95 (3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

#### 実施例41

4-[ (4-{2-[1-(カルバモイル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - [ (4 - { 2 - [ (S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバ  
モイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル -  
1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  
5  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 2 - [ 1 - カルバモイル  
- 1 - (メチル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル)  
メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 3 9 と同様の  
方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

10 1.05-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45  
(4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.93 (2H, s), 5.0-5.1 (1H, m),  
6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

#### 実施例 4 2

3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [ 4 - (3 - { 1 - [ 2 -  
15 ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル)  
エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1  
H - ピラゾール

2 - アミノエタノールの代わりに 2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオールを  
用いて実施例 3 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz),  
2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H,  
m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

#### 実施例 4 3

25 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [ 4 - (3 - { 1 - [ 2 -  
ヒドロキシ - 1, 1 - ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] - 1 -  
(メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロ  
ピル - 1 H - ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例30と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz),  
5 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

参考例14

4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコール

4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (10 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に冰冷下ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (7.07 g) を加えた。

反応混合物を室温で5分間攪拌した後、75°Cで2日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (9.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.55-1.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=5.4Hz), 7.2-7.25 (1H, m),  
7.3-7.35 (2H, m)

参考例15

4-[ (4-ブロモ-2-メチルフェニル) メチル] -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコール (9.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に塩化チオニル (3.8 mL) を冰冷下加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することにより、4-ブロモ-2-メチルベンジルクロリド (9.8 g) を得た。水素化ナトリウム (60%, 2.

25 1 g) のテトラヒドロフラン (90 mL) 懸濁液に4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (7.5 g) を冰冷下加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。

4-ブロモ-2-メチルベンジルクロリド (9.8 g) を反応混合物に加え、70°Cで3日間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、

ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (20 mL) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (5.4 mL) を加え、90 °C で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を *n*-ヘキサン-ジエチルエーテル (10/1) で扱い結晶化した。結晶をろ取し、*n*-ヘキサン、水および*n*-ヘキサンで順次洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (12.4 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ p.p.m.:

1.05 (6H, d, J=6.8Hz), 2.28 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.45 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.8Hz), 7.33 (1H, d, J=1.8Hz), 8.5-12.0 (2H, br)

#### 参考例 16

3-(2,3,4,6-テトラ- $\beta$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.1-1.2 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=16.7Hz), 3.59 (1H, d, J=16.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.3 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.3 (1H, m)

#### 参考例 17

3-(2,3,4,6-テトラ- $\beta$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H  
- ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  -  
D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル)  
5 メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方  
法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),  
2.29 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.13 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.54 (1H, d, J = 16.8 Hz),  
10 3.64 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.8 - 3.9 (1H, m), 4.05 - 4.15 (1H, m), 4.25 - 4.35 (1H,  
m), 5.1 - 5.3 (3H, m), 5.5 - 5.6 (1H, m), 6.15 - 6.25 (1H, m), 6.46 (1H, d,  
J = 16.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, s)

参考例 18

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオ  
キシ) - 4 - ( {4 - [(1E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェ  
ニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H  
- ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  -  
D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル)  
20 メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、3 - ブテン酸の代  
わりにアクリル酸を用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.1 - 1.2 (6H, m), 1.73 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s),  
25 2.35 (3H, s), 2.8 - 2.9 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.69 (1H, d,  
J = 17.2 Hz), 3.85 - 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 2.2 Hz), 4.35 (1H,  
dd, J = 12.4 Hz, 3.9 Hz), 5.15 - 5.3 (3H, m), 5.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.4 (1H,  
d, J = 15.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.2 - 7.3 (1H, m), 7.3 - 7.4 (1H, m), 7.69

(1H, d, J=15.8Hz)

実施例4 4

4- [(4- {3- [1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]  
プロピル} -2-メチルフェニル)メチル] -3- (β-D-グルコピラノシ  
ルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

5 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
 オキシ) -4- ( {4- [(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フ  
 ェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2,  
 10 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4  
 - ( {4- [(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] -2-メチルフ  
 ェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンア  
 ミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドを用いて実施  
 例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

15 1.1-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.6Hz), 2.3  
 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.9  
 (4H, m), 4.95-5.1 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m)

実施例4 5

4- [(4- { (1E) -2- [1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカ  
ルバモイル] ビニル} -2-メチルフェニル)メチル] -3- (β-D-グル  
コピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
 オキシ) -4- ( {4- [(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フ  
 ェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2,  
 25 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4  
 - ( {4- [(1E)-2-カルボキシビニル] -2-メチルフェニル} メチ  
 ル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、塩化アンモニウムの代  
 わりに2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドを用いて実施例2 6と同様の方

法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.85 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.0 (1H, d, J=7.9Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=15.8Hz)

実施例 4 6

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { (1 E) - 2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ビニル} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

10 二ル

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - ( {4 - [(1 E) - 3 - カルボキシプロパー - 1 - エニル] フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - ( {4 - [(1 E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、塩化アンモニウムの代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオールを用いて実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

20 1.05 -1.15 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.85 (8H, m), 5.04 (1H, d, J=6.1Hz), 6.62 (1H, d, J=15.5Hz), 6.99 (1H, d, J=7.6Hz), 7.26 (1H, d, J=7.6Hz), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=15.5Hz)

実施例 4 7

25 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - [(4 - { (1 E) - 2 - [2 - (スルファモイルアミノ) エチルカルバモイル] ビニル} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリ

オキシ) - 4 - ( {4 - [ (1E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] フエニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ( {4 - [ (1E) - 2 - カルボキシビニル] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、塩化アンモニウムの代わりに N - スルファモイルエチレンジアミンを用いて実施例 26 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.05 - 1.2 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.75 - 2.9 (1H, m), 3.19 (2H, t, J = 6.3 Hz),  
10 3.25 - 3.4 (4H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.6 - 3.7 (1H, m), 3.7 - 3.9 (3H, m),  
5.04 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.0 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27  
(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 15.7 Hz)

#### 参考例 19

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシル  
15 オキシ) - 4 - [ (4 - [ 3 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカル  
バモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾ  
ール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ( {4 - [ (1E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] フエニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (0.4 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.18 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g)、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸ベンジルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (1.16 g) およびトリエチルアミン (0.64 g) を室温で加え、一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル)

で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\beta$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[4-{(1E)-3-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパー-1-エニル}フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 18 g)を得た。

5 これをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0. 15 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.1-2.2 (5H, m), 2.6 (2H, t, J=7.4Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=16.1Hz), 3.68 (1H, d, J=16.1Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.0Hz, 8.2Hz), 4.27 (1H, dd, J=11.0Hz, 5.6Hz), 5.08 (1H, dd, J=10.3Hz, 3.5Hz), 5.37 (1H, d, J=8.1Hz), 5.4-5.5 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.95-7.1 (4H, m)

## 15 参考例 20

3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\beta$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-[4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

20 3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\beta$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-{4-[{(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル}フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\beta$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-{4-[{(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル}フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85-1.95 (2H,

m), 2.0 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=15.7Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 4.34 (1H, dd, J=11.9Hz, 3.4Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 6.18 (1H, s),  
5 6.95-7.1 (4H, m)

## 参考例 2 1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1

10 H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[{4-[1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル}メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[{4-[1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]-2-メチルフェニル}メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 1 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.7-2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.8Hz), 3.61 (1H, d, J=16.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J=12.2Hz, 3.4Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.38 (1H, d, J=8.1Hz), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.8Hz), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 6.93 (1H, s)

## 25 実施例 4 8

3-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[4-{3-[1-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-2-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル]メチル]-5-イソプロピ

ルー 1 H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (3.0 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.2 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 mg) および 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (5.4 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 mL) を加えた後、水 (1 mL) で希釈した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120  $\text{\AA}$ , 20  $\times$  50 mm, 流速 3.0 mL/分リニアグレーディント, 水/アセトニトリル = 90/10 ~ 10/60) で精製し、標記化合物 (4 mg) を得た。

15  $^1\text{H}$  - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05 - 1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8 - 1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.35 - 2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 3.4 Hz), 3.55 - 3.8 (12H, m), 3.87 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.0 - 7.15 (4H, m)

20 実施例 4 9

3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [4 - (3 - {1 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

25 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グ

ルコピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [(1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル -1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例4.8と同様の方法  
5 で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz),  
2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H,  
m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

10 実施例5.0

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [(4- (3- [(1- [(2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] -1-(メチル) エチルカルバモイル] プロピル) フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [(1-カルボキシ-1-(メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [(1-カルボキシ-1-(メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル -1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例4.8と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

25 1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz),  
2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H,  
m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

実施例5.1

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに2 - アミノエタノール  
5 を用いて実施例4 8と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz),  
2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.28 (2H, t, J=5.8Hz), 3.45-3.65  
(4H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=2.7Hz), 5.08 (1H, d, J=7.9Hz),  
10 7.0-7.15 (4H, m)

### 実施例5 2

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - { [ 4 - (3 - { 1 - [ 2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 1H-ピラゾール

15 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例4 8と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz),  
2.24 (6H, s), 2.42 (2H, t, J=6.8Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H,  
20 m), 3.28 (2H, t, J=6.8Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.3Hz), 3.55-3.65 (1H,  
m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.4Hz), 7.0-7.15 (4H,  
m)

### 実施例5 3

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - { [ 4 - (3 - { 1 - [ 2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカ

ルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [1-カルボキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz),  
2.23 (6H, s), 2.41 (2H, t, J=6.8Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例54

3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- { [4- (3- {1- [3- (ジメチルアミノ) プロピルカルバモイル] -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -1H-ピラゾール  
3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [1-カルボキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- [(4- {3- [1-カルボキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.6-1.7 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz), 2.22 (6H, s), 2.35 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.18 (2H, t, J=6.6Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H,

m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例 5 5

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - { [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J=7.3Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例 5 6

4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - (2 - アミノエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにエチレンジアミンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.1-1.2 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.7 (2H, t, J=5.9Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=5.9Hz), 3.51 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.2Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=3.2Hz), 5.07 (1H, d, J=7.9Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 5 7

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [ (ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール

5 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにピペラジンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

10 1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 5 8

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [ (ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール

15 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにピペラジンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

20 1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.5-2.85 (6H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 5 9

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [ 1 - { [4

— (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} — 1 — (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} — 2-メチルフェニル) メチル] — 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 — (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ) — 4 — [(4 — {3 — [1-カルボキシ-1-(メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] — 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3 — (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) — 4 — [(4 — {3 — [1-カルボキシ-1-(メチル) エチルカルバモイル] プロピル} — 2-メチルフェニル) メチル] — 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.35-2.6 (8H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45-3.75 (9H, m), 3.8 (1H, d, J=11.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.8-7.0 (3H, m)

#### 実施例60

3 — (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) — 4 — { [4 — (3 — {1 — [2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] — 1-(メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] — 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

1 — (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz), 3.55-3.9 (13H, m), 5.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 実施例61

3 — (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) — 5-イソプロピル-4 — { [4

— (3 — { 1 — [ (4 — メチルピペラジン — 1 — イル) カルボニル] — 1 — (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} — 1 H — ピラゾール

1 — (2 — ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 1 — メチルピペラジン  
5 を用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.3-2.45 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.6Hz, 3.2Hz), 3.55-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.4Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

### 実施例 6 2

3 — (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) — 5 — イソプロピル — 4 — { [4 — (3 — { 1 — [ (4 — イソプロピルピペラジン — 1 — イル) カルボニル] — 1 — (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} — 1 H — ピラゾール

1 — (2 — ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 1 — イソプロピルピペラジンを用いて実施例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.03 (6H, d, J=6.6Hz), 1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.35-2.7 (7H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.4Hz), 3.55-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.8Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

### 実施例 6 3

3 — (β-D-グルコピラノシリオキシ) — 5 — イソプロピル — 4 — ( { 4 — [ (1E) — 2 — { 1 — [ 2 — (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] — 1 — (メチル) エチルカルバモイル} ビニル] フェニル] メチル} — 1 H — ピラゾール

3 — (2, 3, 4, 6 — テトラ — O — アセチル — β-D-グルコピラノシリ

オキシ) - 4 - ( { 4 - [ ( 1 E ) - 2 - カルボキシビニル ] フェニル } メチル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 1. 2 g ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 1.5 mL ) 及び塩化メチレン ( 1.0 mL ) 溶液にトリエチルアミン ( 1.5 mL ) を加えた。混合物に 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 0.56 g ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0.4 g ) および 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸 ( 2.0 g ) の水 ( 1.5 mL ) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 醋酸水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 醋酸エチル - 塩化メチレン / メタノール = 7/1 ~ 3/1 ) で精製して 3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ ) - 4 - [ ( 4 - { ( 1 E ) - 2 - [ 1 - カルボキシ - 1 - ( メチル ) エチルカルバモイル ] ビニル } フェニル ) メチル ] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0.4 g ) を得た。これを N, N - ジメチルホルムアミド ( 0.3 mL ) に溶解し、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 0.18 g ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0.13 g ) および N, N - ジメチルエチレンジアミン ( 0.55 g ) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1.5 mL ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 ( 1 mL ) を加えた後、水 ( 3 mL ) で希釀した。不溶物をろ去した後、ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー ( 資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120  $\text{\AA}$ , 20  $\times$  50 mm, 流速 3.0 mL / 分リニアグラージェント, 水 / アセトニトリル = 90/10 ~ 10/60 ) で精製し標記化合物 ( 7.1 mg ) を得た。

25  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  ppm :

1.05 - 1.15 ( 6H, m ), 1.49 ( 6H, s ), 2.27 ( 6H, s ), 2.46 ( 2H, t,  $J$  = 6.7 Hz ), 2.8 - 2.95 ( 1H, m ), 3.25 - 3.45 ( 6H, m ), 3.6 - 3.9 ( 4H, m ), 5.05 - 5.15 ( 1H, m ), 6.61 ( 1H, d,  $J$  = 15.7 Hz ), 7.2 - 7.3 ( 2H, m ), 7.35 - 7.5 ( 3H, m )

## 実施例 6 4

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - ( { 4 -  
〔 (1E) - 2 - { 1 - [ (ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メ  
チル) エチルカルバモイル} ビニル] フェニル} メチル) - 1 H - ピラゾール

5 N, N-ジメチルエチレンジアミンの代わりにピペラジンを用いて実施例 6  
 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m),  
 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d,  
 10 J=15.8Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.55 (3H, m)

## 実施例 6 5

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { (1E) - 2 - [ 1  
- { [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] -  
1 - (メチル) エチルカルバモイル} ビニル] フェニル} メチル] - 5 - イソ  
15 プロピル - 1 H - ピラゾール

N, N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンを用いて実施例 6 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.35-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m),  
 20 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (10H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d,  
 J=15.8Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m)

## 実施例 6 6

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [(S) - 2 -  
ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル} メチ  
ル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.5 (6H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 3.85-4.0 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例 6 7

5 3- (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- [(4- {3- [(S) -2-ヒドロキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -4- ( {4- [(1E) -3-カルボキシプロパー-1-エニル] フエニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- ( {4- [(1E) -3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに (S) -2-アミノ-1-プロパノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-4.0 (7H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

20 実施例 6 8

3- (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- [(4- {3- [2-ヒドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -4- ( {4- [(1E) -3-カルボキシプロパー-1-エニル] フエニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- ( {4- [(1E) -3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} メ

チル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

5 1.05-1.15 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.6Hz),  
2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.65-3.8 (5H,  
m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例 6 9

4 - [(4 - {3 - [(S) - 5 - アミノ - 5 - (カルバモイル) ペンチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - ( {4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2,  
15 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - ( {4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパ - 1 - エニル] フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに (S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 6 - アミノヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.3-1.6 (5H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.15  
(2H, t, J=7.7Hz), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.15 (2H, t,  
J=7.0Hz), 3.28 (1H, t, J=6.4Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.1Hz), 3.55-3.65  
(1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.9Hz), 7.0-7.15  
25 (4H, m)

実施例 7 0

4 - [(4 - {3 - [(S) - 2 - アミノ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β - D - グルコピラノシリオキシ) -

5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリ  
オキシ)-4-[(4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェ  
ニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(1. 6 g)のメタノ  
5 ール(20 mL)溶液に10%パラジウム炭素粉末を加え、水素雰囲気下室温  
で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して3-(2, 3, 4,  
6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-  
10 (3-カルボキシプロピル)フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-  
ピラゾール(1. 5 g)を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(1.5  
mL)に溶解し、(S)-2-アミノ-1-プロパノール(0. 89 g)、1-  
ヒドロキシベンゾトリアゾール(0. 48 g)、1-エチル-3-(3-ジメチ  
15 ルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0. 68 g)を加え、室温で一晩  
攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、塩化メチレンで2回抽出した。抽出物を  
水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留  
15 去して3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノ  
シリオキシ)-4-[(4-[(3-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(メチル)  
エチルカルバモイル]プロピル)フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1  
H-ピラゾール(1. 64 g)を得た。得られた3-(2, 3, 4, 6-テト  
20 ラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-[(3-  
[(S)-2-ヒドロキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル)  
フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(0. 19 g)を塩  
化メチレン(2 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 058 mL)および  
メタンスルホニルクロリド(0. 032 mL)を冰冷下加え、室温で1時間攪  
拌した。反応混合物を水中に注ぎ、塩化メチレンで2回抽出した。抽出物を水  
25 および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留  
した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解し、アジ化ナト  
リウム(0. 18 g)を加え、100°Cで一晩攪拌した。反応混合物を室温ま  
で冷却し、5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1. 5 mL)を加え、1時

間攪拌した。反応混合物に酢酸（1 mL）および水（2 mL）を加え、不溶物をろ去した。ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー（資生堂社製 CAPC ELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ m, 120  $\text{\AA}$ , 20  $\times$  50 mm, 流速 3.0 mL/分リニアグラージェント, 水/アセトニトリル = 90/10 ~ 10/90）で精製し、4-[(4-{3-[(1S)-2-アジド-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール（1.8 mg）を得た。これをメタノール（1 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（0.01 g）を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下して標記化合物（1.2 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.25 (2H, m), 2.5-2.65 (4H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (5H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 15 実施例 7 1

4-[(4-{3-[(2-アミノ-1, 1-ジ(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{\textO}$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{\textO}$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(メチル)プロパンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.7Hz),

2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (3H, m), 3.51 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.7Hz),  
 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.7Hz),  
 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 7 2

5 4-[(4-[(3-[(R)-5-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)ペンチル  
カルバモイル]プロピル]フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-ガラクトピラ  
ノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール  
 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
 オキシ)-4-( {4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2,  
 10 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-( {4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩  
 の代わりに(R)-2-アミノ-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-  
 15 ヘキサノールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.2-1.7 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.5Hz),  
 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.65 (2H, t, J=7.3z), 2.8-3.0 (1H, m), 3.4-3.65 (4H,  
 m), 3.65-3.95 (7H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 実施例 7 3

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-[(1E)-3-[(S)  
-2-ヒドロキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパー-1-エニル]  
フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

塩化アンモニウムの代わりに(S)-2-アミノ-1-プロパノールを用い  
 25 て実施例 2 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm :

1.05-1.2 (9H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.09 (2H, d, J=7.4Hz), 3.25-3.55 (6H,  
 m), 3.6-3.9 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m),

6.47 (1H, d, J=15.9Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

実施例 7 4

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [4 - (3 - {(S) - 1 -  
[2 - ヒドロキシ-1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] エチルカ  
5 ルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラ  
ゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [4 - ((1E) - 3 - カルボキシプロパー-1 - エニル) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール (7. 13 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2. 31 g)、1 - エチル-3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (3. 25 g)、(S) - 2 - アミノプロピオニ酸ベンジルエステル (8. 34 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) で精製して、3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - ((1E) - 3 - {(S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) エチルカルバモル} プロパー-1 - エニル) フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール (3. 25 g) を得た。これをメタノール (40 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (1. 0 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - {(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモル} プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール (2. 25 g) を得た。得られた 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - {(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモル} プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 09 g)

のN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5 mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0. 026 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0. 037 g)、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール(0. 12 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0. 5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0. 3 mL)、水(1 mL)を加え、不溶物をろ去した。ろ液を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120  $\text{\AA}$ , 20  $\times$  50 mm, 流速30 mL/分リニアグラージェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/90)で精製し標記化合物(0. 017 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.32 (3H, d, J=6.8Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.3 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 15 実施例7 5

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-[3-[(S)-1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)エチルカルバモイル]プロピル]フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-1, 3-プロパンジオールの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例7 4と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.31 (3H, d, J=7.0Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.58 (2H, t, J=5.7Hz), 3.6-3.8 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

### 16 実施例7 6

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-(3-[(S)-1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]エチルカ

ルバモイル} プロピル} フェニル} メチル} - 1 H-ピラゾール

2-アミノ-1, 3-プロパンジオールの代わりに1-メチルピペラジンを用いて実施例7-4と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

5 1.05-1.2 (6H, m), 1.26 (3H, d, J=7.0Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.4Hz), 2.25-2.55 (7H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.45-3.75 (6H, m), 3.77 (1H, d, J=16.0Hz), 3.83 (1H, d, J=11.7Hz), 4.75-4.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例7-7

10 3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) -4- [(4- {3- [(S) -1 - { [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} エチルカルバモイル} プロピル} フェニル} メチル] -5-イソプロピル-1 H-ピラゾール

15 2-アミノ-1, 3-プロパンジオールの代わりに1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンを用いて実施例7-4と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.1-1.15 (6H, m), 1.26 (3H, d, J=6.9Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.4Hz), 2.4-2.65 (8H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (4H, m), 3.45-3.75 (8H, m), 3.77 (1H, d, J=16.4Hz), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 4.75-4.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

参考例2-2

(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル) メタノール

4-ブロモ-3-メチルフェノール (10 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.87 g) およびベンジルブロミド (6.36 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-メチルベンゼン (14.6 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解し、

– 78 °Cアルゴン雰囲気下n-ブチルリチウム（2. 66 mol/L n-ヘキサン溶液、21. 7 mL）を加え10分間攪拌した。反応混合物にN, N-ジメチルホルムアミド（10. 1 mL）を加え、0 °Cに昇温し30分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗後、5 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して4-ベンジルオキシ-2-メチルベンズアルデヒドを得た。これをエタノール（100 mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（1. 99 g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=6/1～3/1～1/1）で精製して標記化合物（10. 5 g）を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.37 (1H, t, J=5.8Hz), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=5.8Hz), 5.06 (2H, s),  
6.79 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz),  
7.25–7.45 (5H, m)

参考例 23

4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

20 (4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メタノール（10. 5 g）のテトラヒドロフラン（80 mL）溶液に氷冷下トリエチルアミン（7. 36 mL）およびメタンスルホニルクロリド（3. 91 mL）を加え、1時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸（4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル）メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム（60%，2. 11 g）および4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル（7. 99 g）のテトラヒドロフラン（160 mL）懸濁液に加え、15時間還流した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をトルエン（30 mL）に溶解した後、ヒドラジン1水和物（6.68 mL）を加え、100°Cで一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

5 残渣をn-ヘキサンで扱い析出した結晶をろ取し、減圧下乾燥して標記化合物（12.3 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.04 (6H, d, J=6.8Hz), 2.24 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.44 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

10

#### 参考例24

4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリルオキシ)-1H-ピラゾール

15

4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトブロモ-α-D-グルコースの代わりに2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-α-D-グルコピラノシリルブロミド (Kunz, H.; Harrys, A. Liebigs Ann. Chem. 1982, 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M. R. J. Org. Chem. 1996, 61, 9541-9545) を用いて参考例12と同様の方法で標記化合物を得た。

20

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.27 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.8Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.6Hz, 1.8Hz), 5.0 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.37 (1H, t, J=9.5Hz),

5.65 (1H, d, J=7.8Hz), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz),  
6.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例 2 5

4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-

5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシリル  
オキシ)-1H-ピラゾール

4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシリルオキシ)-1H-ピラゾール (5 g) をテトラヒドロフラン (18 mL) に溶解し、10 % パラジウム炭素粉末 (500 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (4.45 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 2.24 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 4.6 (1H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.2Hz), 5.65 (1H, d, J=8.0Hz), 6.5 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz), 6.61 (1H, d, J=2.9Hz), 6.78 (1H, d, J=8.3Hz)

参考例 2 6

4-ブロモ酪酸ベンジルエステル

20 4-ブロモ酪酸 (1 g)、ベンジルアルコール (0.65 g) およびトリフェニルホスフィン (1.57 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 混合物にアゾジカルボン酸ジエチル (40 % トルエン溶液、2.88 mL) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製して標記化合物 (0.69 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

2.15-2.25 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.1Hz), 3.46 (2H, t, J=6.5Hz), 5.13 (2H, s), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 2 7

4 - [(4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル] メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール

4 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 1H - ピラゾール (0. 2 g) のN, N - ジメチルホルムアミド

10 (3 mL) 溶液に、4 - ブロモ酪酸ベンジルエステル (0. 1 g)、炭酸セシウム (0. 18 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 2 / 1) で精製して標記化合物 (0. 16 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.2Hz), 4.1 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.1Hz), 4.16 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 5.13 (2H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.6Hz), 5.65 (1H, d, J=8.1Hz), 6.54 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.64 (1H, d, J=2.7Hz), 6.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 2 8

1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3H - ピラゾール - 3 - オン

(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メタノールの代わりに4 - ヨードベンジルアルコールを用いて参考例 2 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm :

1.12 (6H, d, J=7.3Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.63 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m)

参考例 29

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ

5 オキシ)-4- [(4-ヨードフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-  
ピラゾール

4- {[4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに1, 2-ジヒドロ-4- [(4-ヨードフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりにアセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて参考例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.15-1.2 (6H, m), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s),  
15 2.8-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=16.0Hz), 3.65 (1H, d, J=16.0Hz), 4.0-4.1  
(1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.09 (1H, dd, J=10.7Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H,  
m), 5.56 (1H, d, J=8.3Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m)

参考例 30

{4- [2- (ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]フェニル}メタノール

20 3- [4- (ヒドロキシメチル)フェノキシ]プロピオン酸 (0.98 g) および炭酸カリウム (0.9 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物に、ベンジルプロミド (0.65 mL) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (1.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.5-1.55 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=6.4Hz), 4.28 (2H, t, J=6.4Hz), 4.62 (2H,

d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 6.85-6.9 (2H, m), 7.25-7.4 (7H, m)

参考例 3 1

4-ヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド

4-ブロモ-3-メチルフェノール (14 g) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (39. 1 mL) の塩化メチレン (150 mL) 溶液に冰冷下クロロメチルメチルエーテル (11. 4 mL) を加え、室温で5日間攪拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4-ブロモ-3-メチル-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン (16. 7 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (250 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下-78°Cでn-ブチルリチウム (2. 64 mol/L n-ヘキサン溶液、32. 7 mL) を加え、同温で15分間攪拌した。反応混合物にN, N-ジメチルホルムアミド (16. 6 mL) を加え、冰冷下1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより2-メチル-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (12. 9 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (70 mL) -メタノール (10 mL) に溶解し、濃塩酸 (6 mL) を加え50°Cで1. 5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (30 mL) に60°C加熱下に溶解し、n-ヘキサン (100 mL) を穏やかに加え、同温で10分間攪拌した。混合物を室温に戻し、n-ヘキサン (170 mL) を加え、一晩攪拌した。析出した結晶をろ取り、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (5. 6 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.63 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.7 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,

2.3Hz), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz), 10.11 (1H, s)

参考例 3 2

4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルベンズアルデヒド

4-ヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド (5 g) およびカリウム t e r t-ブトキシド (4.12 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 混合物に  $\beta$ -プロピオラクトン (4.6 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (20 mL) - n-ヘキサン (100 mL) に懸濁して、ろ取し、n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (7.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.65 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=6.4Hz), 4.32 (2H, t, J=6.4Hz), 6.76 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.76 (1H, d, J=8.7Hz), 10.12 (1H, s)

参考例 3 3

4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルベンズアルデヒド

4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルベンズアルデヒド (7.2 g) および炭酸カリウム (14.3 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (70 mL) 懸濁液に、室温下ベンジルプロミド (8.2 mL) を加え、一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 3/1) で精製して標記化合物 (6.47 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.64 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.3Hz), 4.34 (2H, t, J=6.3Hz), 5.19 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 7.3-7.4 (5H, m), 7.75

(1H, d, J=8.5Hz), 10.12 (1H, s)

参考例 3 4

{4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルフェニル}メタノール

5 4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドの代わりに4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルベンズアルデヒドを用いて参考例10と同様の方法で標記化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.38 (1H, t, J=5.7Hz), 2.35 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.4Hz), 4.26 (2H, t, J=6.4Hz), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 5.18 (2H, s), 6.7-6.75 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz), 7.3-7.4 (5H, m)

参考例 3 5

4-{[4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]フェニル}メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

15 [4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに{4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]フェニル}メタノールを用いて参考例11と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ p.p.m.:

1.05-1.1 (6H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 3.5 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=5.9Hz), 5.14 (2H, s), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (5H, m)

参考例 3 6

4-{[4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルフェニル}メチル}-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに{4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルフェニル}メタノールを用いて参考例11と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.12 (6H, d, J=6.8Hz), 2.3 (3H, s), 2.75-2.9 (3H, m), 3.6 (2H, s), 4.23 (2H, t, J=6.2Hz), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.7 (1H, d, J=2.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

## 参考例 3 7

5 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-〇-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -4- ( {4- [2- (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

10 4- { [4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール -3-オンの代わりに4- ( {4- [2- (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル} メチル) -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC13) δ ppm :

15 1.1-1.2 (6H, m), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=6.4Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=15.9Hz), 3.63 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.15 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.16 (2H, s), 5.2-5.3 (3H, m), 5.58 (1H, d, J=7.6Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (5H, m)

## 参考例 3 8

20 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-〇-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- ( {4- [2- (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

25 4- { [4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール -3-オンの代わりに4- ( {4- [2- (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル} メチル) -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりにアセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合

物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC13) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s),  
 2.8-2.9 (3H, m), 3.58 (1H, d, J=16.1Hz), 3.65 (1H, d, J=16.1Hz), 4.0-4.25  
 5 (5H, m), 5.09 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.17 (2H, s), 5.4-5.45 (2H, m),  
 5.55 (1H, d, J=8.2Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.25-7.35 (5H,  
 m)

参考例 3 9

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオ

10 キシ)-4-{4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[4-[2-(ベンジルオキシカルボニル)エトキシ]-2-メチルフェニル]メチル)-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC13) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.8 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),  
 2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.49 (1H, d, J=16.2Hz), 3.59 (1H, d,  
 20 J=16.2Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz), 4.21 (2H, t,  
 J=6.6Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.15-5.3 (5H, m), 5.56 (1H, d,  
 J=8.0Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 6.67 (1H, d, J=2.4Hz), 6.8 (1H,  
 d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 4 0

25 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリ

オキシ) - 4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに  
 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ({4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 13 と同様の  
 5 方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s),  
 2.71 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.9-3.95 (1H, m),  
 10 4.1-4.15 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.2Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz),  
 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.0Hz), 6.75-6.8 (2H,  
 m), 7.0-7.05 (2H, m)

#### 参考例 4 1

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに  
 20 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ({4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 13 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm :

25 1.1-1.2 (6H, m), 1.9 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s),  
 2.71 (2H, t, J=6.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.61 (2H, s), 4.05-4.2 (5H, m),  
 5.19 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 5.46  
 (1H, d, J=8.1Hz), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

## 参考例 4 2

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

5 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 - (2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに  
 10 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - ({4 - [2 - (ベンジルオキシカルボニル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 1 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

15 1.1-1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s),  
 2.26 (3H, s), 2.7 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=16.4Hz),  
 3.58 (1H, d, J=16.4Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz),  
 4.17 (2H, t, J=6.2Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.1Hz), 5.0-5.15 (2H, m),  
 5.27 (1H, t, J=9.6Hz), 5.43 (1H, d, J=7.9Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz),  
 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz)

## 参考例 4 3

20 4 - {[4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 1 H - ピラゾール

25 4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - ({4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 2 5 と同様の方法で標記

化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.0 (2H, m),  
5 4.05-4.15 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.4Hz), 5.53 (1H, d, J=8.3Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz),  
6.67 (1H, d, J=2.7Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz)

参考例44

2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩

10 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸(4.06g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)溶液に、炭酸カリウム(4.15g)およびベンジルブロミド(2.85mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣(固体)をn-ヘキサンで扱い取り、結晶を減圧下乾燥することにより2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル(4.44g)を得た。得られた2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル(4.44g)に塩酸(4mol/L1, 4-ジオキサン溶液、15mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1時間攪拌した。不溶物をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物(3.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ p.p.m.:

1.49 (6H, s), 5.25 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m), 8.54 (3H, brs)

25 参考例45

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-[(2-[(1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソ

プロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリ  
オキシ)-4-[(4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル)メ  
チル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 14 g) のN, N-ジメ  
5 チルホルムアミド (3 mL) 溶液に2-アミノ-2-メチルプロピオニ酸ベン  
ジルエステル塩酸塩 (5.7 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.1  
mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩  
酸塩 (6.0 mg) およびトリエチルアミン (0. 087 mL) を加え、室温で  
4時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を  
10 水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留  
去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=4.0/1~2.0/1) で精製して標記化合物 (0. 15 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

15 1.1-1.15 (6H, m), 1.56 (6H, s), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s),  
2.05 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.5  
(1H, d, J=16.7Hz), 3.59 (1H, d, J=16.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (3H,  
m), 4.29 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.0Hz), 5.1-5.3 (5H, m), 5.56 (1H, d, J=8.1Hz),  
6.53 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.67 (1H, d, J=2.5Hz), 6.8  
20 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例4 6

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリ  
オキシ)-4-[(4-(2-[(S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)エチ  
ルカルバモイル]エトキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロ  
25 ピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチルプロピオニ酸ベンジルエステル塩酸塩の代わりに  
(S)-2-アミノプロピオニ酸ベンジルエステルp-トシリ酸塩を用いて参  
考例4 5と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.38 (3H, d, J=7.3Hz), 1.82 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.5Hz), 3.58 (1H, d, J=16.5Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.5Hz), 4.1-4.2 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.2Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 5.0-5.2 (4H, m), 5.28 (1H, t, J=9.5Hz), 5.43 (1H, d, J=7.9Hz), 6.58 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 6.69 (1H, d, J=2.2Hz), 6.76 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例4 7

10 4-[(4-[(3-[(1-ベンジルオキシカルボニル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-(3-カルボキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-1H-ピラゾールを用いて参考例4 5と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.0-1.2 (42H, m), 1.52 (6H, s), 1.95-2.1 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.3Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.95 (3H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 5.1-5.25 (4H, m), 5.36 (1H, t, J=9.1Hz), 5.65 (1H, d, J=8.3Hz), 6.05 (1H, brs), 6.53 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.5Hz), 6.65 (1H, d, J=2.5Hz), 6.81 (1H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例4 8

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオ

キシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラー - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (0. 15 g) をメタノール (5 mL) に溶解し、10 % パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0. 13 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=6.3Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.4Hz), 3.58 (1H, d, J=16.4Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.16 (2H, t, J=6.3Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.28 (1H, t, J=9.5Hz), 5.43 (1H, d, J=8.2Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz)

#### 参考例 4 9

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラー - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラー - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラー - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メ

チルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考  
例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.39 (3H, d, J=7.3Hz), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0  
5 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 2.75-2.9 (1H, m),  
3.52 (1H, d, J=16.6Hz), 3.58 (1H, d, J=16.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07  
(1H, dd, J=12.4Hz, 2.5Hz), 4.1-4.25 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz),  
4.4 (1H, q, J=7.3Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.28 (1H, t, J=9.4Hz), 5.43 (1H,  
d, J=8.0Hz), 6.62 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, J=2.7Hz), 6.77  
10 (1H, d, J=8.3Hz)

参考例 5 0

4 - [(4 - {3 - [(1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プ  
ロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2,  
3, 4, 6 - テトラー - O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) -  
15 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラー - O - アセチル - β - D - グルコピラノシル  
オキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(1 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (メチル)  
エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソ  
20 プロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - [(4 - {3 - [(1 - ベンジルオキ  
シカルボニル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチ  
ルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラー  
O - ピバロイル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾールを用  
いて参考例 4 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

25 1.05-1.2 (42H, m), 1.44 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.35 (2H,  
t, J=7.4Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.09 (1H,  
dd, J=12.4Hz, 1.8Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.2Hz), 5.05-5.2 (2H, m),  
5.39 (1H, t, J=9.5Hz), 5.58 (1H, d, J=7.9Hz), 6.58 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz),

6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.8 (1H, d, J=8.4Hz)

参考例 5 1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ

オキシ)-4-[(4-{4-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバ

5 モイル]ブチル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ

オキシ)-4-[(4-ヨードフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H

-ピラゾール (0.43g)、4-ペンチン酸 (9.4mg)、テトラキス (トリ

フェニルホスфин)パラジウム (0) (3.7mg)、ヨウ化第一銅 (1.2mg)

10 およびトリエチルアミン (0.45mL) のテトラヒドロフラン (5mL) 混

合物をアルゴン雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5mol/L

塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 ~ 酢酸

15 エチル) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-

ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-(4-カルボキシブタ-1-イニル)

フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.37g) を

得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (6mL) に溶解し、2-アミノ-

2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (0.15g)、1-ヒド

20 ロキシベンゾトリアゾール (8.6mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.22g) およびトリエチルアミン

(0.32mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5mol/L

塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒

25 を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:

塩化メチレン/メタノール = 20/1) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テ

トラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-{4-

-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル]ブ

ター 1-イニル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 36 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0. 31 g)を得た。

1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 1.88 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.1-2.2 (5H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.55-3.7 (2H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 5.19 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 5.46 (1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.1 (4H, m)

### 実施例 7 8

4-[(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 2 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド (4.7 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (50 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (118 mg) およびトリエチルアミン (0. 13 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1 ~ 10/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]

5 -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0. 12 g) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.8% メタノール溶液、0.06 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 mL) を加え、減圧下濃縮し、残渣をODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (8.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

10 1.05-1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.1Hz),  
2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, d,  
J=11.9Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz,  
2.4Hz), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

#### 実施例 7 9

4-[(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.5-1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m),  
3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz),  
5.05-5.1 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m)

#### 25 実施例 8 0

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-{2-[2-ヒドロキシ-1-ジ(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メ  
チル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4,  
6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 -  
5 (2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H -  
ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 2 -  
アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標  
記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

10 1.1-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 2.59 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m),  
3.3-3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.6-3.85 (4H, m), 4.16 (2H, t, J=6.2Hz),  
5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

#### 参考例 5 2

##### 1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - メチルピペラジン

15 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニ酸 (2. 37  
g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 1, 1' - カルボニルビス - 1  
H - イミダゾール (1. 78 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物  
に 1 - メチルピペラジン (2. 0 mL) を加え、40 °C で 3. 5 日間攪拌した。  
反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム  
20 クロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 20 / 1) で精  
製して、1 - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニ  
ル) - 4 - メチルピペラジン (1. 99 g) を得た。これをメタノール (10  
mL) に溶解し、10 % パラジウム炭素粉末 (0. 4 g) を加え、水素雰囲気  
下室温で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去すること  
25 により標記化合物 (1. 14 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

1.39 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.44 (4H, t, J=5.1Hz), 3.77 (4H, brs)

#### 参考例 5 3

2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)エタノール

1-メチルピペラジンの代わりに2-アミノエタノールを用いて参考例5-2と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

5 1.31 (6H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.6 (2H, t, J=5.8Hz)

## 実施例8-1

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(2-[(1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチルエチルカルバモイル)エトキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

10 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりに1-(2-アミノ-2-メチルプロピオニル)-4-メチルピペラジンを用いて実施例7-8と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 1.05-1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.2 (3H, s), 2.3-2.5 (4H, m), 2.6 (2H, t, J=5.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 4.18 (2H, t, J=5.7Hz), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m)

## 実施例8-2

3-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(2-[(1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチルカルバモイル)エトキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

25 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,

6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-  
 - (2-カルボキシエトキシ) フェニル] メチル}-5-イソプロピル-1H-  
 -ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりに1-  
 - (2-アミノ-2-メチルプロピオニル)-4-メチルピペラジンを用いて  
 5 実施例7 8と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.35 (4H, brs), 2.6 (2H, t,  
 J=5.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.2Hz), 3.55-3.9 (11H,  
 m), 4.18 (2H, t, J=5.6Hz), 5.08 (1H, d, J=7.6Hz), 6.75-6.85 (2H, m),  
 10 7.05-7.2 (2H, m)

実施例8 3

3- (β-D-グルコピラノシリオキシ)-4- [(4- {2- [(1- (2-ヒ  
 ドロキシエチルカルバモイル)-1- (メチル) エチルカルバモイル] エトキ  
 シ} フェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

15 3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリ  
 オキシ)-4- [(4- (2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル) メ  
 チル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4,  
 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4- [(4-  
 (2-カルボキシエトキシ) フェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-  
 20 ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりに2-  
 (2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ) エタノールを用いて実施例7  
 8と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m),  
 25 3.24 (2H, t, J=5.9Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=5.9Hz), 3.6-3.85  
 (4H, m), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz), 5.05-5.1 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.1-7.15  
 (2H, m)

実施例8 4

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(S) - 2 -  
ヒドロキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} フェニル) メチ  
ル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリル  
5 オキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4,  
6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 -  
(2 - カルボキシエトキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-  
ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに (S)  
10 - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.1-1.15 (9H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m),  
3.44 (1H, dd, J=10.9Hz, 5.7Hz), 3.49 (1H, dd, J=10.9Hz, 5.6Hz), 3.6-3.75  
15 (3H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.0-5.1 (1H,  
m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

### 実施例 8 5

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル-4 - {[4 - (2 -  
{1 - [(4 - メチルピペラジン-1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル)  
20 エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1H-ピ  
ラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリル  
オキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4,  
25 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 -  
{2 - [1 - カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} -  
2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、  
2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 1 - メチルピペラジンを

用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.36 (4H, brs),  
2.6 (2H, t, J=5.7Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H,  
5 m), 3.82 (1H, d, J=11.8Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.63  
(1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 8 6

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキ  
シ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2  
-メチルフェニル)メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m),  
15 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (9H, m), 3.81 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (2H, t,  
J=6.1Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.74 (1H, d,  
J=2.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 8 7

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキ  
シ-1, 1-ジ(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ} - 2 - メチルフェ  
ニル)メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

25 1.05-1.2 (6H, m), 1.27 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=6.2Hz),  
2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.6-3.75 (3H, m), 3.82  
(1H, d, J=11.9Hz), 4.16 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  
J=8.4Hz, 2.0Hz), 6.72 (1H, d, J=2.0Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

## 実施例 8 8

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキシ-1 - ヒドロキシメチル-1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

5 2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

10 1.1-1.15 (6H, m), 1.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz),  
2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (7H, m), 3.81 (1H, d, J=11.8Hz),  
4.17 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),  
6.73 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

## 実施例 8 9

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

20 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 - (2-カルボキシエトキシ) - 2-メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチルプロピオニアミドの代わりに1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.35-2.55 (6H, m), 2.6 (2H, t, J=5.7Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=5.8Hz),

3.6-3.8 (7H, m), 3.82 (1H, d, J=11.9Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)

## 実施例 9 0

5 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [ 1 - (2 - ヒ  
ドロキシエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキ  
シ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール  
3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - {[ 4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メ  
10 チル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4,  
6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 -  
{ 2 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} -  
2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、  
2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 2 - アミノエタノールを  
15 用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz),  
2.75-2.85 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=5.9Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.51 (2H, t,  
J=5.9Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (2H, t, J=6.2Hz),  
20 5.0-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz),  
6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

## 実施例 9 1

25 3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [ 1 - (3 - ヒ  
ドロキシプロピルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エト  
キシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾー  
ル

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - {[ 4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メ

チル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、  
5 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 3 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.4 (4H, m),  
10 3.51 (2H, t, J=6.2Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.73 (1H, d, J=2.3Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)

### 実施例 9 2

4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに L - アラニンアミド塩酸塩を用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

20 1.1-1.15 (6H, m), 1.36 (3H, d, J=7.2Hz), 2.29 (3H, s), 2.6-2.85 (3H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.81 (1H, d, J=12.1Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.36 (1H, q, J=7.2Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

### 実施例 9 3

25 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [4 - {2 - [(S) - 1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール  
3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシル

オキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - {2 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 2 - アミノエタノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.34 (3H, d, J=7.2Hz), 2.29 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=6.1Hz),  
2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=5.8Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 4.19 (2H, t, J=6.1Hz), 4.35 (1H, q, J=7.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.73 (1H, d, J=2.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 9 4

15 4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに L - セリンアミド塩酸塩を用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.9 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.9 (6H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.73 (1H, d, J=2.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz)

実施例 9 5

25 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 2 - アミノ - 1, 3 -

プロパンジオールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.85 (1H, m),  
3.3-3.4 (4H, m), 3.55-3.7 (7H, m), 3.86 (1H, d, J=11.6Hz), 3.9-4.0 (1H,  
5 m), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),  
6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 9 6

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 -  
(3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル] エトキシ} -  
10 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(S) - 1 - (カルボキシ) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2 - アミノ - 2 - メチルプロピオンアミドの代わりに 3 - アミノ - 1 - プロパノールを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

20 1.05-1.15 (6H, m), 1.34 (3H, d, J=7.2Hz), 1.6-1.7 (2H, m), 2.29 (3H, s),  
2.66 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.54 (2H, t,  
J=6.2Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=11.6Hz), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz),  
4.32 (1H, q, J=7.2Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz),  
6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

25 実施例 9 7

3 - (β-D-ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {4 - [1 - {[(4  
- (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メ  
チル) エチルカルバモイル] ブチル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル

- 1 H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メ  
チル} - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4,

5 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [(4  
- {4 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ブチル} フ  
ェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾールを用い、2 - アミノ  
- 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペ  
ラジンを用いて実施例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 2.18 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
2.4-2.65 (8H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.8 (13H, m), 3.85-3.9 (1H, m),  
5.08 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.1 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

## 実施例 9 8

15 3 - ( $\beta$  - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 -  
(4 - {1 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチ  
ル) エチルカルバモイル] ブチル} フェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリ  
オキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メ  
チル} - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4,  
6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - [(4  
- {4 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] ブチル} フ  
ェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾールを用い、2 - アミノ  
- 2 - メチルプロピオニアミドの代わりに 1 - メチルピペラジンを用いて実施  
例 7 8 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 2.18 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ),  
2.24 (3H, s), 2.35 (4H, brs), 2.57 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m),

3.45-3.8 (11H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.7Hz), 7.04 (2H, d, J=7.9Hz), 7.1 (2H, d, J=7.9Hz)

実施例 9 9

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - { (4 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾール (4.0 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 1 - ベンジルピペラジン (1.2 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.6 mg) およびトリエチルアミン (0.023 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン / メタノール = 3.0 / 1 ~ 1.5 / 1) で精製して 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシリオキシ) - 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾール (3.1 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.8 % メタノール溶液、0.02 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.04 mL) を加え、減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより 4 - { [4 - (2 - { 1 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 3 - (β - D - グルコピラノシリオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾール (2.4 mg) を得た。これをメタ

ノール (3 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (1.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (2.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

5 1.05-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.5-2.9 (7H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45-3.75 (7H, m), 3.81 (1H, d, J=11.5Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

#### 実施例 100

10 3-((β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-[(1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル]ブチル)フェニル]メチル)-1H-ピラゾール

15 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-{2-[(1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル)エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-{4-[(1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル)ブチル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

25 1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.5-1.65 (4H, m), 2.17 (2H, t, J=7.1Hz), 2.58 (2H, t, J=6.8Hz), 2.72 (4H, brs), 2.85-2.95 (1H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.7Hz), 7.04 (2H, d, J=8.0Hz), 7.1 (2H, d, J=8.0Hz)

#### 実施例 101

4-[(4-{2-[(S)-5-アミノ-1-(カルバモイル)ペンチルカルバモイル]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グル

コピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(1 - カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに (S) - 2 - アミノ - 6 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.3-1.95 (6H, m), 2.3 (3H, s), 2.6-2.9 (5H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=11.8Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=9.3Hz, 4.8Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 15 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

## 実施例 102

4 - [(4 - {2 - [(S) - 5 - アミノ - 5 - (カルバモイル) ベンチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [(1 - カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル) エトキシ] - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに (S) - 6 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.3-1.8 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.1Hz),  
 2.75-2.85 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=6.9Hz), 3.3-3.4 (5H, m), 3.6-3.7 (3H,  
 m), 3.81 (1H, d, J=11.5Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62  
 5 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

実施例 103

3-(β-D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-[(1-[(ビペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル)-2-メチルフェニル]メチル}-1H-ピラゾール

10 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{(4-{2-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-{(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}-2-メチルフェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-ベンジルビペラジンの代わりに1-(ベンジルオキシカルボニル)ビペラジンを用いて実施例 99 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.2Hz),  
 2.3 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 2.65-2.9 (5H, m), 3.2-3.45 (4H, m),  
 3.5-3.9 (8H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m)

実施例 104

4-{[4-(3-{1-[(S)-5-アミノ-5-(カルバモイル)ペンチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル]メチル}-3-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリ

オキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに (S) - 6 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ヘキサン酸アミド塩酸塩を用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm :

10 1.1-1.2 (6H, m), 1.2-1.6 (11H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.8Hz), 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=3.1Hz), 5.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

### 15 実施例 105

3 - (β - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール  
4 - [(4 - {3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 1 H - ピラゾール (0. 12 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン (4.3 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.9 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ) プロピル) カルボジイミド塩酸塩 (5.0 mg) およびトリエチルアミン (0.027 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4 - [(4 - {3 - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル}

— 1 — (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} — 2 — メチルフェニル) メチル] — 5 — イソプロピル — 3 — (2, 3, 4, 6 — テトラ — O — ピバロイル —  $\beta$  — D — グルコピラノシルオキシ) — 1 H — ピラゾール (0. 14 g) を得た。これをエタノール (4 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1.5 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン / メタノール = 10 / 1 ~ 5 / 1) で精製して 5 — イソプロピル — 4 — { [4 — (3 — {1 — [(ピペラジン — 1 — イル) カルボニル] — 1 — (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} — 2 — メチルフェニル] メチル} — 3 — (2, 3, 4, 6 — テトラ — O — ピバロイル —  $\beta$  — D — グルコピラノシルオキシ) — 1 H — ピラゾール (8.9 mg) を得た。これをメタノール (6 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.087 mL) を加え、50°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (5.4 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05—1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95—2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7.3Hz), 2.55—2.9 (5H, m), 3.25—3.4 (4H, m), 3.5—3.7 (7H, m), 3.75—3.85 (1H, m), 3.95 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0—5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, J=2.3Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz)

#### 実施例 106

3 — (β — D — グルコピラノシルオキシ) — 4 — [(4 — {3 — [1 — {[4 — (2 — ヒドロキシエチル) ピペラジン — 1 — イル] カルボニル] — 1 — (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} — 2 — メチルフェニル) メチル] — 5 — イソプロピル — 1 H — ピラゾール

4 — [(4 — {3 — [1 — カルボキシ — 1 — (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} — 2 — メチルフェニル) メチル] — 5 — イソプロピル — 3 — (2, 3, 4, 6 — テトラ — O — ピバロイル —  $\beta$  — D — グルコピラノシルオキシ) —

1 H-ピラゾール (4.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (7 mg) 、 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (7 mg) 、 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.3 mg) およびトリエチルアミン (0.018 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 1.5/1) で精製して 4- [(4- {3- [1- [(4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル} -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} -2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1 H-ピラゾール (2.7 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.8% メタノール溶液、0.015 mL) を加え、50°Cで一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (1.2 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.5 (8H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (9H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.7 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

#### 実施例 107

3- (β-D-グルコピラノシリオキシ) -5-イソプロピル-4- [(3- {1- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} -2-メチルフェニル] メチル] -1 H-ピラゾール

1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 1-メチルピペラジンを用いて実施例 106 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.25-2.45 (9H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (2H, t, J=6.0Hz), 5.03 (1H, d, J=7.5Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.3Hz, 5 2.6Hz), 6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz)

### 実施例 108

3 - (β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4 - [(4 - {3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

### 10 ル

1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 2 - アミノエタノールを用いて実施例 106 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7.4Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.56 (2H, t, J=5.9Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, J=2.3Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz)

### 参考例 54

20 1 - (3 - ベンゾイルオキシプロピル) - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン  
 1, 2 - ジヒドロ - 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 H - ピラゾール - 3 - オン (5 g) およびイミダゾール (1. 19 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、室温下トライソプロピルシリルクロリド (3. 1 g) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 4 - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 3 - トライソプロピルシリルオキシ - 1 H - ピラ

ゾール (7. 27 g) を得た。得られた 4-[(4-ヨードフェニル) メチル]-5-イソプロピル-3-トリイソプロピルシリルオキシ-1H-ピラゾール (3 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (55%、0.33 g) を加え、20 分間攪拌した。反応混合物に同温で 1-ベンゾイルオキシ-3-クロロプロパン (3.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液およびヨウ化カリウム (0.25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 10/1) で精製し、1-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-4-[(4-ヨードフェニル) メチル]-5-イソプロピル-3-トリイソプロピルシリルオキシ-1H-ピラゾール (2.55 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、4 mol/L 塩酸 (1, 4-ジオキサン溶液、10 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水中に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に n-ヘキサン/酢酸エチル (20/1) 混合溶媒 (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、n-ヘキサン/酢酸エチル (20/1) 混合溶媒で洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物 (0.85 g) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.06 (6H, d, J=7.3Hz), 2.1-2.2 (2H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.6 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.9Hz), 4.27 (2H, t, J=6.1Hz), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 7.5-7.7 (5H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 9.51 (1H, s)

参考例 55

25 2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル

2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (1.48 g) を酢酸エチル (60 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に溶解し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標記化合物（1. 2 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.37 (6H, s), 5.14 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m)

参考例 5 6

5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリ  
オキシ)-1-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-4-[(4-[3-[1-  
カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチ  
ル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

10 1-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-1, 2-ジヒドロ-4-[(4-ヨードフェニル)メチル]-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン (0. 85 g)、アセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトース (0. 91 g) およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド (0. 53 g) の塩化メチレン (2. 55 mL) 混合物に、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 85 mL) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水中に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のアセトニトリル (2. 5 mL) 溶液に、3-ブテン酸 (0. 36 g)、トリエチルアミン (1. 71 g)、酢酸パラジウム (II) (38 mg) およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (0. 1 g) を加え、3 時間還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル (1. 63 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0. 46 g) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0. 65 g) を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチ

ル=1/1) で精製し、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-1-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-4-[(4-{(1E)}-3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパ-1-エニル)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(0.55g)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.15g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下留去して標記化合物(0.48g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 1.1-1.2 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.85-2.2 (16H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.1Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 3.67 (1H, d, J=16.7Hz), 3.71 (1H, d, J=16.7Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.2 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=5.7Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 5.3-5.45 (2H, m), 5.51 (1H, d, J=8.2Hz), 6.19 (1H, s), 6.95-7.05 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 8.0-8.1 (2H, m)

15

#### 実施例 109

3-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]}-1-(メチル)エチルカルバモイル)プロピル]フェニル}メチル}-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-4-{(4-{2-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]エトキシ}-2-メチルフェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-1-(3-ベンゾイルオキシプロピル)-4-{(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-ベンジルピペラジンの代わりに1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラ

25

ジンを用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-2.0 (4H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65-2.8 (4H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.45-3.9 (14H, m),

5 4.08 (2H, t, J=7.0Hz), 5.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

実施例 1 1 0

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ  
オキシ)-4-[(4-{3-[1-{[4-(ベンジルオキシカルボニル) ピ  
ペラジン-1-イル] カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル] プ

10 ロピル} フェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (3.7 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (18.0 mL) に溶解し、1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン (2.8. 4 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.0. 5 g) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.4. 8 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~酢酸エチル) で精製して標記化合物 (4.0. 5 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.56 (6H, s), 1.85-1.95 (5H, m), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.12 (2H, t, J=7.5Hz), 2.16 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95

25 (1H, m), 3.4-3.55 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.09 (1H, dd, J=10.6Hz, 3.3Hz), 5.14 (2H, s), 5.35-5.45 (2H, m), 5.56 (1H, d, J=7.8Hz), 6.39 (1H, s), 6.95-7.1 (4H, m), 7.3-7.4 (5H, m)

実施例 1 1 1

4-[(4-{3-[1-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-(β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

5 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-{3-[1-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(3.9.5 g)のメタノール(160 mL)溶液に、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、8.24 mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸(2.7 mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製して標記化合物(21.3 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

15 1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.8Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.35-3.8 (15H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.07 (1H, d, J=7.9Hz), 5.12 (2H, s), 7.04 (2H, d, J=8.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 5 7

20 [4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メタノール

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール(3.62 g)およびトリエチルアミン(5.6 mL)のテトラヒドロフラン(35 mL)溶液に冰冷下メタンスルホニルクロリド(2.93 mL)を加え、室温で1時間攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液にN, N-ジメチルホルムアミド(70 mL)、4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(5.39 g)および炭酸セシウム(2.3 g)を加え、80°Cで12時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=4/1～2/1）で精製して、4-ベンジルオキシー-2-（テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ）ベンズアルデヒド（4.58g）を得た。これをエタノール（70mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（0.28g）を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=3/1～1/1）で精製して標記化合物（4.45g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.11 (1H, t, J=6.3Hz), 3.5-3.65 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.63 (2H, d, J=6.3Hz), 5.05 (2H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=7.7Hz), 7.3-7.45 (5H, m)

#### 参考例 5 8

4- { [4-ベンジルオキシー-2-（テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ）フェニル] メチル} -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

〔4-ベンジルオキシー-2-（テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ）フェニル〕メタノール（4.45g）のテトラヒドロフラン（28mL）溶液に氷冷下トリエチルアミン（2.27mL）およびメタンスルホニルクロリド（1.21mL）を加え、1時間攪拌後、不溶物をろ去した。得られたメシル酸〔4-ベンジルオキシー-2-（テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ）フェニル〕メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム（55%、710mg）および4-メチル-3-オキソ吉草酸メチル（2.25g）のテトラヒドロフラン（56mL）懸濁液に加え、8時間加熱還流した。反応混合物に1m○1/L塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水

洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン（8mL）溶液にヒドラジン1水和物（3.43mL）を加え、100°Cで8時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール=20/1～10/1）で精製して標記化合物（1.69g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.16 (6H, d, J=7.1Hz), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.9-3.05 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.9-4.05 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.0 (2H, s), 6.45-6.55 (2H, m), 7.0 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

参考例59

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ  
オキシ)-4-[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-5-  
イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン}を用い、アセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりにアセトプロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて参考例12と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.4Hz), 3.62 (1H, d, J=16.4Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.07 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.51 (1H, d, J=7.9Hz), 6.66 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.2-7.45 (5H, m)

参考例60

4-{[4-ベンジルオキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-3-(2,3,4,6-テト

ラ- $\text{O}-\text{ピバロイル}-\beta-\text{D}-\text{グルコピラノシリオキシ) } - 1\text{H}-\text{ピラゾール}$ 

4- { [4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フエニル] メチル} - 1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール - 3-オンの代わりに4- {[4-ベンジルオキシ-2- (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フエニル] メチル} - 1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトプロモ- $\alpha$ -D-グルコースの代わりに2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}-\text{ピバロイル}-\alpha-\text{D}-\text{グルコピラノシリブロミド}を用いて参考例12と同様の方法で標記化合物を得た。$

 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$   $\delta$  p.p.m.:

10 1.0-1.2 (42H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.12 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ , 5.1Hz), 4.19 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1.8Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 5.66 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.3Hz), 6.47 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.25-7.45 (5H, m)

## 参考例61

3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}-\text{アセチル}-\beta-\text{D}-\text{ガラクトピラノシリオキシ) } - 4- [(4-\text{ヒドロキシ-2-メチルフェニル}) \text{メチル}] - 5-\text{イソプロピル-1H-ピラゾール}$ 

20 4- [(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}-\text{ピバロイル}-\beta-\text{D}-\text{グルコピラノシリオキシ) } - 1\text{H}-\text{ピラゾール}の代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}-\text{アセチル}-\beta-\text{D}-\text{ガラクトピラノシリオキシ) } - 4- [(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例25と同様の方法で標記化合物を得た。$$

 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$   $\delta$  p.p.m.:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.5 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 3.6 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ),

4.0-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 5.06 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.5 (1H, d, J=8.2Hz), 6.52 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.6Hz), 6.62 (1H, d, J=2.6Hz), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz)

### 参考例 6 2

5 4- { [4-ヒドロキシ-2- (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾール

10 4- [(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾールの代わりに4- { [4-ベンジルオキシ-2- (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾールを用いて参考例 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.5Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.14 (1H, brs), 5.15-5.3 (2H, m), 5.3-5.4 (1H, m), 5.65 (1H, d, J=8.1Hz), 6.22 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.3Hz), 6.37 (1H, d, J=2.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.2Hz)

### 参考例 6 3

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- { [4- [3- (ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ] -2-メチルフェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

25 4- [(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- [(4-ヒドロキシ-

2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例27と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.1Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.5Hz), 3.6 (1H, d, J=16.5Hz), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J=10.6Hz, 3.6Hz), 5.13 (2H, s), 5.35-5.45 (2H, m), 5.52 (1H, d, J=8.2Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.66 (1H, d, J=2.5Hz), 6.79 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

10 参考例64

4-[(4-[(3-(ベンジルオキシカルボニル) プロポキシ]-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル] -5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾール

15 4-[(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾールの代わりに4-[(4-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル] -5-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾールを用いて参考例27と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.5Hz), 5.66 (1H, d, J=8.1Hz), 6.3 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.38 (1H, d, J=2.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例65

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシリ  
オキシ) - 4 - {[4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル]  
メチル} - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロ  
5 ピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラ  
ノシリオキシ) - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ  
- O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシリオキシ) - 4 - ({4 - [3 - (ベ  
ンジルオキシカルボニル) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 5  
- イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 25 と同様の方法で標記化  
10 合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05-2.15 (2H,  
m), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.49  
(1H, d, J=16.8Hz), 3.6 (1H, d, J=16.8Hz), 3.98 (2H, t, J=6.3Hz), 4.0-4.1  
(1H, m), 4.1-4.25 (2H, m), 5.06 (1H, dd, J=10.3Hz, 3.4Hz), 5.3-5.45 (3H,  
m), 6.58 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.78 (1H, d,  
J=8.6Hz)

#### 参考例 6 6

4 - {[4 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラ  
20 ン - 4 - イルオキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3,  
4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 1H  
- ピラゾール

4 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロ  
ピル - 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラ  
ノシリオキシ) - 1H - ピラゾールの代わりに 4 - ({4 - [3 - (ベンジルオ  
キシカルボニル) プロポキシ] - 2 - (テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イ  
ルオキシ) フェニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 3 - (2, 3, 4, 6 -  
テトラ - O - ピバロイル -  $\beta$  - D - グルコピラノシリオキシ) - 1H - ピラゾ

ールを用いて参考例 2 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.0-1.2 (4H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m), 2.5-2.6 (2H, m),  
 2.8-2.95 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m),  
 5 4.1-4.25 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.2Hz),  
 5.52 (1H, d, J=7.7Hz), 6.33 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.41 (1H, d, J=2.1Hz),  
 6.84 (1H, d, J=8.1Hz)

参考例 6 7

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ  
 10 オキシ)-4-{(4-{3-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)  
エチルカルバモイル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル}-5-イ

ソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリ  
オキシ)-4-{[4-(2-カルボキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メ  
 15 チル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4,  
6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-{[4  
-(3-カルボキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソ

プロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 4 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.53 (6H, s), 1.83 (3H, s), 1.95-2.1 (8H, m), 2.15 (3H, s),  
 2.26 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.6Hz),  
 3.6 (1H, d, J=16.6Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m),  
 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.15 (2H, s), 5.35-5.45  
 25 (2H, m), 5.52 (1H, d, J=8.1Hz), 6.06 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz),  
 6.66 (1H, d, J=2.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

参考例 6 8

4-{[4-{3-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカ

ルバモイル] プロポキシ} -2- (テトラヒドロー-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾール-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -4- {[4- (2-カルボキシエトキシ) -2-メチルフェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに4- {[4- (3-カルボキシプロポキシ) -2- (テトラヒドロー-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -1H-ピラゾールを用いて参考例4.5と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDC13) δ ppm:

1.0-1.2 (42H, m), 1.54 (6H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.0-2.1 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-4.05 (5H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.1-5.3 (4H, m), 5.36 (1H, t, J=9.5Hz), 5.65 (1H, d, J=7.5Hz), 6.09 (1H, brs), 6.29 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.4 (1H, d, J=2.2Hz), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

#### 参考例6.9

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- [(4- {3- [(1-カルボキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} -2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ) -4- [(4- {2- [(1-ベンジルオキシカルボニル-1- (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} -2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ) -4- [(4- {3- [(1-ベンジルオキシカルボニル-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} -2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用

いて参考例48と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.05-1.15 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.98 (3H, s),  
 2.0-2.2 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.4 (2H, t, J=6.9Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.49  
 5 (1H, d, J=16.6Hz), 3.59 (1H, d, J=16.6Hz), 3.98 (2H, t, J=6.1Hz), 4.0-4.2  
 (2H, m), 4.22 (1H, dd, J=10.9Hz, 5.7Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 5.3-5.45 (3H,  
 m), 6.24 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.7Hz), 6.69 (1H, d, J=2.7Hz),  
 6.75 (1H, d, J=8.2Hz)

参考例70

10 4- { [4- { 3- [1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2- (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} - 5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾール  
 15 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 4- [(4- { 2- [1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル] エトキシ} - 2-メチルフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに4- { [4- { 3- [1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2- (テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルオキシ) フェニル] メチル} - 5-イソプロピル-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシリオキシ) - 1H-ピラゾールを用いて参考例48と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p.m.:

1.0-1.2 (42H, m), 1.54 (6H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m),  
 25 2.35-2.45 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m),  
 3.9-4.05 (4H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.3 (2H, m),  
 5.36 (1H, t, J=9.4Hz), 5.56 (1H, d, J=8.4Hz), 6.17 (1H, brs), 6.32 (1H,  
 d, J=8.1Hz), 6.41 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.1Hz)

## 実施例 1 1 2

3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール

5 ニル

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - { 3 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジンを用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H - NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ p.p.m.:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7.4Hz), 2.55-2.9 (5H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.85 (1H, d, J=3.2Hz), 3.95 (2H, t, J=6.1Hz), 5.04 (1H, d, J=7.5Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz)

20 実施例 1 1 3

3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - { 3 - [1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール

25 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - (2 - カルボキシエトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [(4

— {3—[1—カルボキシ—1—(メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ}—2—メチルフェニル)メチル]—5—イソプロピル—1H—ピラゾールを用い、2—アミノ—2—メチルプロピオンアミドの代わりに1—(2—ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いて実施例78と同様の方法で標記化合物を得た。

5  $^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05—1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95—2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.3—2.55 (8H, m), 2.7—2.85 (1H, m), 3.45—3.8 (13H, m), 3.85 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 3.94 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.04 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.6 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.7 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

10 実施例114

3—(β-D—グルコピラノシリオキシ)−5—イソプロピル—4—{[4—(3—{1—[(ピペラジン—1—イル)カルボニル]−1—(メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ}−2—(テトラヒドロ—4H—ピラン—4—イルオキシ)フェニル]メチル}−1H—ピラゾール

15 4—[(4—{3—[1—カルボキシ—1—(メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ}—2—メチルフェニル)メチル]—5—イソプロピル—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—ピバロイル—β—D—グルコピラノシリオキシ)−1H—ピラゾールの代わりに4—{[4—{3—[1—カルボキシ—1—(メチル)エチルカルバモイル]プロポキシ}—2—(テトラヒドロ—4H—ピラン—4—イルオキシ)フェニル]メチル}—5—イソプロピル—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—ピバロイル—β—D—グルコピラノシリオキシ)−1H—ピラゾールを用いて実施例105と同様の方法で標記化合物を得た。

1H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05—1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.7—1.85 (2H, m), 1.95—2.1 (4H, m), 2.38 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.6—2.8 (4H, m), 2.8—2.95 (1H, m), 3.25—3.45 (4H, m), 3.5—3.75 (9H, m), 3.83 (1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 3.9—4.0 (4H, m), 4.5—4.65 (1H, m), 5.07 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.4 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.5Hz), 6.54 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

## 参考例 7 1

4-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモベンジルブロミドの代わりに4-ブロモ-2-フルオロベンジル

5 ブロミドを用いて参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.17 (6H, d, J=7.1Hz), 2.85-3.05 (1H, m), 3.67 (2H, s), 7.0-7.3 (3H, m)

## 参考例 7 2

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ

10 オキシ)-4-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-1,

15 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用い、アセトブロモ-α-D-グルコースの代わりにアセトブロモ-α-D-ガラクトースを用いて参考例12と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.15-1.25 (6H, m), 1.92 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s),

20 2.9-3.0 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=16.1Hz), 3.67 (1H, d, J=16.1Hz), 4.05-4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.4Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m)

## 参考例 7 3

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリ

25 オキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]-2-フルオロフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-

ピラゾールの代わりに 3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- [(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。

5  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.27 (2H, d, J=6.9Hz), 3.59 (1H, d, J=16.2Hz), 3.7 (1H, d, J=16.2Hz), 4.05-4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.2Hz, 3.5Hz), 5.3-5.5 (3H, m), 6.2-6.35 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=16.2Hz), 6.9-7.15 (3H, m)

10 参考例7 4

1- (2-アミノ-2-メチルプロピオニル) -4- (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン

2- (tert-ブトキカルボニルアミノ) -2-メチルプロピオン酸 (10 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン (16.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.02 g) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (11.4 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサン/酢酸エチル (1/1) 混合溶媒 (40 mL) に60°Cで加熱下溶解し、室温で一晩攪拌した。混合物に同溶媒 (30 mL) を加え、さらに一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、同溶媒で洗浄後、減圧下乾燥して4-ベンジルオキシカルボニル-1- [2- (tert-ブトキカルボニルアミノ) -2-メチルプロピオニル] ピペラジン (13.5 g)を得た。得られた4-ベンジルオキシカルボニル-1- [2- (tert-ブトキカルボニルアミノ) -2-メチルプロピオニル] ピペラジン (5 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、塩酸 (4 mol/L 1, 4-ジオキサン溶液、40 mL) を加え、室温で一晩攪拌後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶に、酢酸エチルおよび飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液を加え溶解し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標記化合物(3. 65 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 1.41 (6H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 3.7-3.95 (4H, br), 5.15 (2H, s), 7.25-7.4 (5H, m)

### 実施例 1 1 5

4- { [2-フルオロ-4- (3- {1- [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} -

10 3- (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [(4- {2- [1-カルボキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} -2-メチルフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ) -4- ({4- [(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] -2-フルオロフェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-ベンジルピペラジンの代わりに1- (2-アミノ-2-メチルプロピオニル) -4- (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジンを用いて実施例 9 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.6Hz), 2.7-2.85 (4H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.45-3.85 (11H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.15 (1H, m)

### 参考例 7 5

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール

4-ブロモ-2-メチル安息香酸の代わりに4-ブロモ-2-クロロ安息香

酸を用いて参考例 1 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.9-2.0 (1H, m), 4.73 (2H, d, J=5.5Hz), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

5 参考例 7 6

4-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコールの代わりに4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコールを用いて参考例 1 5 と同様の方法で標記化合物を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.07 (6H, d, J=6.9Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.61 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.5Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz)

参考例 7 7

3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

1.17 (6H, d, J=7.0Hz), 1.9 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.65 (1H, d, J=16.7Hz), 3.74 (1H, d, J=16.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.8Hz, 4.3Hz), 5.1-5.35 (3H, m), 5.6 (1H, d, J=8.1Hz), 6.93 (1H, d, J=8.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.8Hz), 7.49 (1H, d, J=1.8Hz)

参考例 7 8

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] - 2 - クロロフェニル} メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

10 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.85 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s),  
 2.85-3.0 (1H, m), 3.27 (2H, d, J=6.4Hz), 3.68 (1H, d, J=16.7Hz), 3.78 (1H,  
 d, J=16.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J=12.6Hz,  
 3.8Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.43 (1H, d, J=7.8Hz), 6.2-6.35 (1H, m), 6.42  
 15 (1H, d, J=16.1Hz), 6.96 (1H, d, J=1.6Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.6Hz),  
 7.36 (1H, d, J=1.6Hz)

### 実施例 116

4 - {[2 - クロロ - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル} フェニル] メチル} - 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - {2 - [1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [(4 - [(1E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] - 2 - クロロフェニル} メチル] - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾールを用い、1 - ベンジルピペラジンの代わりに 1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン

を用いて実施例99と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz),  
2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.65-2.95 (5H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H,  
5 m), 5.09 (1H, d, J=7.1Hz), 6.95-7.1 (2H, m), 7.2 (1H, d, J=1.3Hz)

### 試験例1

#### ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

##### 1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (O r i g e n e) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR增幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鑄型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により增幅し、p cDNA 3. 1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

##### 2) ヒトSGLT1発現株の樹立

ヒトSGLT1発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200 $\mu$ g/mLのG418存在下で培養した。

##### 3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

25 96穴プレートにCS1-5-11Dを3×10<sup>4</sup>個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンス

ルホン酸、5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）には、非放射ラベル体（Sigma）と<sup>14</sup>Cラベル体（Amersham Pharmacia Biotech）の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1-5-11Dの培地を除去し、前処置用緩衝液（ $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液）を1穴あたり180  $\mu$ L加え、37°Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75  $\mu$ Lずつ加え37°Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180  $\mu$ Lの洗浄用緩衝液（10 mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴当たり75  $\mu$ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150  $\mu$ Lのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター（トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

[表1]

試験化合物	I C <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例15	113
実施例18	181
実施例21	12
実施例24	24
実施例27	237
実施例28	267
実施例29	431
実施例30	52
実施例31	96
実施例32	220
実施例33	174
実施例34	245
実施例35	115
実施例48	31
実施例57	39
実施例61	18

## 試験例2

ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

## 5 1) 糖尿病モデルラットの作製

雄性8週齢のWistar系ラット（日本チャールズリバー）にニコチンアミド（230mg/kg）を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン（85mg/kg）を尾静脈注射した。投与1週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷（2g/kg）試験を行った。1時間後の血漿中グルコース濃度が300mg/dL以上を示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

10

## 2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では蒸留水に溶解した薬物（1 mg / kg）を、対照群には蒸留水のみを経口投与した。薬物投与直後に、17.25 kcal / kg の液体飼料（オリエンタル酵母工業：No. 038 コントロール区 デキストリン・マルトース配合）を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法にて定量した。薬物投与直前（0 時間）および薬物投与後 0.5 時間、1 時間ににおける血漿中グルコース濃度は、表 2 の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

[表 2]

試験化合物	血漿中グルコース濃度 (mg / dL)		
	0 時間	0.5 時間	1 時間
対照群	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
実施例 2 1	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
対照群	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
実施例 3 0	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
対照群	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
実施例 3 2	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
実施例 3 3	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21
対照群	116 ± 11	241 ± 15	237 ± 10
実施例 4 8	112 ± 5	139 ± 4	132 ± 4
対照群	133 ± 9	236 ± 9	210 ± 11
実施例 5 7	126 ± 6	149 ± 7	158 ± 10
対照群	122 ± 6	277 ± 16	272 ± 21
実施例 6 1	116 ± 6	136 ± 6	172 ± 37

## 試験例 3

## 急性毒性試験

15 雄性 6 週齢 ICR 系マウス（日本クレア、32～37 g、5 例）に 4 時間絶

食後、試験化合物の蒸留水溶液を 1 g / kg の用量で経口投与し、24時間観察した。その結果は以下の表 3 の通りである。

[表 3]

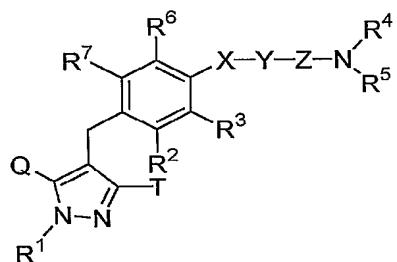
試験化合物	死亡例
実施例 57	0 / 5

## 5 産業上の利用可能性

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づき糖質吸収を遅延させることにより食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症が起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。また、本発明の前記一般式 (II) で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体を製造する際の中間体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を容易に製造することができる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式

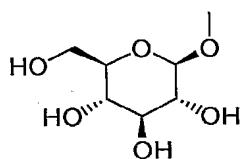


〔式中、

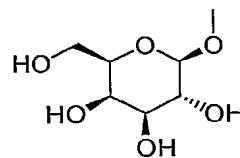
5 R<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有してい

10 てもよいアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり；

QおよびTはどちらか一方が式



または式



15

で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基、または一般式-A-R<sup>8</sup> (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>8</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>5 ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキ10 基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である) で表される基であり；

Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり（但し、単結合の場合、Xは単結合である）；

15 Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される20 基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

置換基群(i)は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキ25 ル) スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式-COON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> (式中のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C

<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、モノまたはジ[ヒドロキシ(<sub>1-6</sub>アルキル)]アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基、<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ(<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよい<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する)で表される基、<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、<sub>1-6</sub>アルキル基および<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ(<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよい<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基として<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である]

15 で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. Yが<sub>1-6</sub>アルキレン基または<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はどちらか一方が下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～3個有する<sub>1-6</sub>アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

置換基群(i)は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ(<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、モノまたはジ[ヒドロキシ(<sub>1-6</sub>アルキル)]アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(<sub>1-6</sub>アルキル)スルファミド基、<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式—CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>(式中のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ(<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、モノまたはジ[ヒドロキシ(<sub>1-6</sub>アルキル)]アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基、<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、

$C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)で表される基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3.  $R^4$ および $R^5$ はどちらか一方が下記の置換基群(i A)から選択される基を1個有する $C_{1-6}$ アルキル基であり、他方が水素原子であり、  
置換基群(i A)は、一般式—CON( $R^{9A}$ ) $R^{10A}$ (式中の $R^{9A}$ および $R^{10A}$ は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基およびヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)で表される基である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

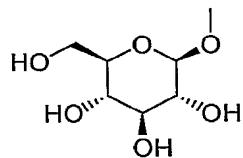
4.  $X$ が単結合であり、 $Y$ がトリメチレン基または1-プロペニレン基である、請求項1～3の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5.  $X$ が酸素原子であり、 $Y$ がエチレン基またはトリメチレン基である、請求項1～3の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

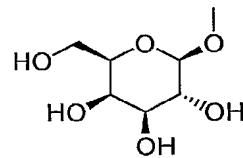
6.  $X$ が単結合であり、 $Y$ が単結合であり、 $R^4$ および $R^5$ はどちらか一方が下記の置換基群(i B)から選択される同種または異種の基を1～3個有する $C_{1-6}$

アルキル基であり、他方が水素原子、又は下記の置換基群（i B）から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、置換基群（i B）は、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式—CON（R<sup>9B</sup>）R<sup>10B</sup>（式中のR<sup>9B</sup>およびR<sup>10B</sup>は、どちらか一方が置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、他方が水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する）で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

7. R<sup>1</sup>が水素原子またはヒドロキシ（C<sub>2-6</sub>アルキル）基であり、Tが式



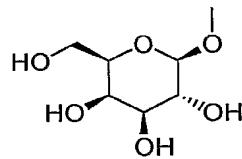
または式



で表される基であり、QがC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり、

5 R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が水素原子である、請求項1～6の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

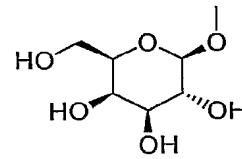
8. QまたはTのどちらか一方が、式



で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>1-6</sub>

10 アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である、請求項1～6の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

9. Tが、式



で表される基である、請求項7または8記載のピラゾール誘導体またはその薬

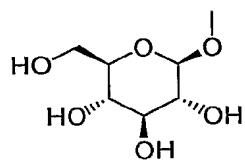
15 理学的に許容される塩。

10. Qがイソプロピル基である、請求項7または9記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

11. 請求項1～10の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩のプロドラッグ。

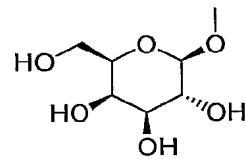
12. Tが、4位の水酸基がグルコピラノシリル基又はガラクトピラノシリル基で置換されているか、或いは6位の水酸基がグルコピラノシリル基、ガラクトピラノシリル基、C<sub>2-7</sub>アシリル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アシリル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基で置換されている下記の基である、請求項11記載のプロドラッグ：

式



10

または式



で表される基。

13. 下記の群から選択される化合物である、請求項1記載のピラゾール誘導体：

4-[(4-{3-[(1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}-2-メチルフェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシリオキシ)-4-[(4-{3-[(1-{[4-

20-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル]フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール；

3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール ;  
4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - (2 - アミノエチルカルバモイル) - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;  
5 3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [ (ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール ;  
10 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;  
3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [ (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール ;  
15 20 3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - { 1 - [ (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H - ピラゾール ;  
3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;  
25 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - { (1 E) - 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロパー - 1 - エニル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ;  
3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (2

– {1– [(4–メチルピペラジン–1–イル) カルボニル] – 1 – (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) – 2 – メチルフェニル] メチル} – 1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 4 – [(4 – {2 – [2 – ヒドロキシ–1, 1–ジ (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} – 2 – メチルフェニル) メチル] – 5 – イソプロピル–1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 4 – [(4 – {2 – [1 – {[4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン–1–イル] カルボニル} – 1 – (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} – 2 – メチルフェニル) メチル] – 5 – イソプロピル–1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 5 – イソプロピル–4 – {[4 – (2 – {1 – [(ピペラジン–1–イル) カルボニル] – 1 – (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) – 2 – メチルフェニル] メチル} – 1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 5 – イソプロピル–4 – {[4 – (3 – {1 – [(ピペラジン–1–イル) カルボニル] – 1 – (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) – 2 – メチルフェニル] メチル} – 1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 5 – イソプロピル–4 – {[4 – (3 – {1 – [(ピペラジン–1–イル) カルボニル] – 1 – (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) – 2 – メチルフェニル] メチル} – 1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 4 – [(4 – {3 – [1 – {[4 – (2 – ヒドロキシエチル) ピペラジン–1–イル] カルボニル} – 1 – (メチル) エチルカルバモイル] プロポキシ} – 2 – メチルフェニル) メチル] – 5 – イソプロピル–1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–グルコピラノシリオキシ) – 5 – イソプロピル–4 – {[4 – (3 – {1 – [(4–メチルピペラジン–1–イル) カルボニル] – 1 – (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) – 2 – メチルフェニル] メチル} – 1 H–ピラゾール；

3 – (β–D–ガラクトピラノシリオキシ) – 1 – (3–ヒドロキシプロピル)

－5－イソプロピル－4－{[4－(3－{1－[(ピペラジン－1－イル)カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}－1H－ピラゾール；

3－(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)－5－イソプロピル－4－{[4－(3－{1－[(ピペラジン－1－イル)カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロポキシ)－2－メチルフェニル]メチル}－1H－ピラゾール；

4－{[2－フルオロ－4－(3－{1－[(ピペラジン－1－イル)カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}－3－(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)－5－イソプロピル－1H－ピラゾール；

4－{[2－クロロ－4－(3－{1－[(ピペラジン－1－イル)カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}－3－(β-D-グルコピラノシルオキシ)－5－イソプロピル－1H－ピラゾール；及びそれらの薬理学的に許容される塩。

14. 下記の群から選択される化合物である、請求項13記載のピラゾール誘導体：

3－(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)－4－{[4－{3－{1－{[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル]メチル}－5－イソプロピル－1H－ピラゾール；

3－(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)－5－イソプロピル－4－{[4－(3－{1－[(ピペラジン－1－イル)カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}－1H－ピラゾール；

25 3－(β-D-グルコピラノシルオキシ)－4－{[4－{3－{1－{[4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル]カルボニル]－1－(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}－2－メチルフェニル]メチル}－5－イソプロピル－1H－ピラゾール；

3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { [4 - (3 - {1 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

5 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (2 - {1 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - {[4 - {2 - [1 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] エトキシ} - 2 - メチルフェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾール;

10 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (2 - {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

15 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

20 3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - {[4 - (3 - {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロポキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル} - 1 H-ピラゾール;

25 4 - {[2 - フルオロ - 4 - (3 - {1 - [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル} - 3 - (β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H-ピラゾール;

ゾール；及びそれらの薬理学的に許容される塩。

15. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

5 16. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤。

17. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食10後高血糖抑制剤。

18. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤。

19. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、15肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項18記載の予防または治療剤。

20. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、耐糖能異常者または空腹時血糖異常者の糖尿病への移行阻止剤。

21. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患の予防または治療剤。

25 22. 血中ガラクトース値の上昇に起因する疾患が、ガラクトース血症である、請求項21記載の予防または治療剤。

23. 効形が徐放性製剤である、請求項15記載の医薬組成物。

24. 効形が徐放性製剤である、請求項16～22の何れかに記載の製剤。

25. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

26. 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法。

27. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

10 28. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

29. (A) 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースサービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドログナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来

成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシリコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合させてなる医薬。

30. (A) 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、

アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子N F- $\kappa$  B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、E G B - 7 6 1、ビモクロモル、スロデキシド、Y-1 2 8、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブロート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リバーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

31. (A) 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、S G L T 2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダ

ーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドログナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、  
5 グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B 阻害薬、  
10 脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、  
5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコ  
15 エンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイ  
ン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコ  
20 チン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、  
25 利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法。

32. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、S 5 GLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼI I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1 B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコースー 10 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、 15 スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブロート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシリコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイ 20 ン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイльтранスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン 25

変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

33. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、

(A) 請求項1～14の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT

2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホ

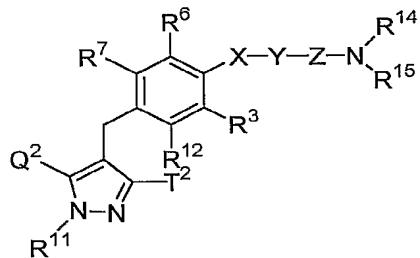
スファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物

生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、

5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害

薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

### 34. 一般式



15 [式中、

R<sup>11</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C<sub>1-6</sub>

アルキル) 基であり；

Q<sup>2</sup>およびT<sup>2</sup>はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-グルコピラノシリオキシ基または2, 3, 4, 6-テトラ-Ο-アセチル-β-D-ガラクトピラノシリオキシ基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり；

R<sup>12</sup>は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基、または一般式-A-R<sup>18</sup> (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>18</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である) で表される基であり；

20 Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり；

Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり（但し、単結合の場合、Xは単結合である）；

Zはカルボニル基またはスルホニル基であり；

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または25 下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形

成し；

$R^3$ 、 $R^6$ および $R^7$ は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基であり；

置換基群（i i）は、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、一般式—CON（ $R^{19}$ ） $R^{20}$ （式中の $R^{19}$ および $R^{20}$ は同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（ $C_{1-6}$ アルキル）ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する）で表される基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として $C_{1-6}$ アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基である】  
で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/10048

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056//A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/04, 9/120, 9/12, 19/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/16147 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), & EP 1213296 A	1-24, 27-29, 32-33
A	US 5274111 A (DEPARTMENT OF MEDICINAL CHEMISTRY AND ANALYTICAL CHEMISTRY), 28 December, 1993 (28.12.93), & US 5264451 A	1-24, 27-29, 32-33
A	WO 00/59889 A (Kabushiki Kaisha Sankyo), 12 October, 2000 (12.10.00), & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A	1-24, 27-29, 32-33

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 October, 2003 (07.10.03)	Date of mailing of the international search report 28 October, 2003 (28.10.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP03/10048

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 25–26, 30–31  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 25–26, 30–31 substantially pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C 17 C07H17/02, A61K31/7056 //A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/04, 9/120, 9/12, 19/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C 17 C07H17/02, A61K31/7056

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/16147 A (キッセイ薬品工業株式会社), 2001. 03. 08 & EP 1213296 A	1-24, 27-29, 3 2-33
A	US 5274111 A (DEPARTMENT OF MEDICINAL CHEMISTRY AND ANALYTICAL CHEMISTRY), 1993. 12. 28 & US 5264451 A	1-24, 27-29, 3 2-33
A	WO 00/59889 A (三共株式会社), 2000. 10. 12 & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A	1-24, 27-29, 3 2-33

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 10. 03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二



4 P 7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 25-26, 30-31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 25-26, 30-31 は、実質的に治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査審査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。